

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 743 039**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/70** (2006.01)  
**A61K 38/14** (2006.01)  
**A61K 31/575** (2006.01)  
**A61K 31/685** (2006.01)  
**A61K 9/127** (2006.01)  
**A61K 47/24** (2006.01)  
**A61P 11/00** (2006.01)  
**A61P 31/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.11.2013 PCT/US2013/072136**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **05.06.2014 WO14085526**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.11.2013 E 13858844 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.05.2019 EP 2925298**

54 Título: **Formulaciones de vancomicina estabilizada**

30 Prioridad:

**29.11.2012 US 201261731363 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**18.02.2020**

73 Titular/es:

**INSMED INCORPORATED (100.0%)  
10 Finderne Ave, Building 10  
Bridgewater NJ 08807-3365 , US**

72 Inventor/es:

**PERKINS, WALTER y  
MALININ, VLADIMIR**

74 Agente/Representante:

**SÁNCHEZ SILVA, Jesús Eladio**

ES 2 743 039 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Formulaciones de vancomicina estabilizada

## 5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos núm. 61/731,363, presentada el 29 de noviembre de 2012.

## 10 Antecedentes de la invención

15 La vancomicina es un antibiótico peptídico no ribosomal glicosilado tricíclico ramificado producido por la fermentación de la especie de *Actinobacteria Amycolopsis orientalis*, y se cree que actúa inhibiendo la síntesis adecuada de la pared celular en las bacterias grampositivas. Además, se cree que la vancomicina altera la permeabilidad de la membrana celular y la síntesis de ARN. En consecuencia, la vancomicina se usa generalmente en la profilaxis y el tratamiento de infecciones causadas por bacterias grampositivas que no responden a otros tipos de antibióticos.

20 La vancomicina se ha informado como un tratamiento de último recurso para las infecciones que son resistentes a otros antibióticos de primera línea. Esto se debe a que la vancomicina se administra de manera intravenosa para la mayoría de las indicaciones. Adicionalmente, la vancomicina presenta problemas de toxicidad, y se han desarrollado penicilinas semisintéticas y se han utilizado preferentemente sobre la vancomicina. Sin embargo, el uso de vancomicina ha aumentado particularmente con la diseminación de *Staphylococcus aureus* multirresistente (MRSA).

25 Los métodos para tratar los trastornos pulmonares mediante el uso de formulaciones liposomales de vancomicina se describen en las publicaciones de EE. UU. Núms. US 2009-0105126 y US 2009-0104257, y las solicitudes provisionales de EE. UU. Núms. 61/103,725 y 60/981 990. Existe una necesidad en la técnica de formulaciones de vancomicina rentables que se degraden a una velocidad más lenta y, por lo tanto, muestren una estabilidad mejorada. La presente invención se dirige a estas y otras necesidades.

## 30 Breve descripción de la invención

35 La invención se define en las reivindicaciones. En un aspecto, se proporciona una composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada. En una modalidad, la composición comprende un componente lipídico, un antibiótico glucopeptídico y un aminoácido o un derivado del mismo. En una modalidad adicional, el aminoácido o derivado del mismo se une al antibiótico glucopeptídico y forma un complejo de antibiótico glucopeptídico-aminoácido estabilizado. Incluso en una modalidad adicional, el complejo antibiótico glucopeptídico-aminoácido estabilizado está atrapado por, o en complejo con, el componente lipídico. En una modalidad, el antibiótico es vancomicina. En otra modalidad, el antibiótico es teicoplanina, telavancina, oritavancina, decaplanina o dalbavancina. En una modalidad, el componente lipídico es una mezcla de dos o tres lípidos.

45 En una modalidad, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un antibiótico glucopeptídico basado en lípidos. En una modalidad adicional, la composición comprende un componente lipídico, un antibiótico glucopeptídico y un aminoácido o derivado del mismo. En una modalidad adicional, el aminoácido o el derivado del mismo estabiliza el antibiótico glucopeptídico. En una modalidad adicional más, el antibiótico y el aminoácido están atrapados por, o en complejos con, el lípido. En una modalidad, el antibiótico es vancomicina, teicoplanina, telavancina, oritavancina, decaplanina o dalbavancina. En una modalidad adicional, el antibiótico es vancomicina.

50 En una modalidad, se proporciona una formulación de vancomicina basada en lípidos estabilizada que produce degradantes del producto a una velocidad menor que aproximadamente 0,05 % en peso por semana a 4 °C. En otra modalidad, se proporciona una composición de vancomicina basada en lípidos estabilizada, y la composición produce degradantes del producto a una velocidad menor que aproximadamente 0,03 % en peso por semana a 4 °C. En una modalidad adicional, se proporciona una composición de vancomicina basado en lípidos estabilizada que produce degradantes del producto a una velocidad menor que aproximadamente 0,02 % en peso por semana a 4 °C. En otra modalidad adicional, se proporciona una composición de vancomicina basada en lípidos estabilizada que produce degradantes del producto a una velocidad menor que aproximadamente 0,01 % en peso por semana a 4 °C. En una modalidad, los degradantes del producto son productos de degradación cristalinos.

60 En una modalidad, se proporciona una formulación de vancomicina basado en lípidos estabilizada que produce degradantes del producto a una velocidad menor que aproximadamente 0,5 % en peso por semana a temperatura ambiente (RT). En otra modalidad, se proporciona una composición de vancomicina basada en lípidos estabilizada que produce degradantes del producto a una velocidad menor que aproximadamente 0,4 % en peso por semana a RT. En una modalidad adicional, se proporciona una composición de vancomicina basada en lípidos estabilizada donde la composición produce degradantes del producto a una velocidad menor que aproximadamente 0,2 % en peso por semana a RT. En una modalidad, los degradantes del producto son productos de degradación cristalinos.

65

En una modalidad, la composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos que comprende un componente lipídico, un antibiótico glucopeptídico y un aminoácido o derivado del mismo es al menos aproximadamente 44 % más estable, o al menos aproximadamente 55 % más estable, o al menos aproximadamente 66 % más estable, o al menos aproximadamente 77 % más estable, o al menos aproximadamente 88 % más estable que una composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos que no comprende un aminoácido o derivado del mismo.

En otra modalidad, la presente invención se refiere a un antibiótico glucopeptídico basado en lípidos estabilizada que comprende un componente lipídico, un antibiótico glucopeptídico y un aminoácido o un derivado del mismo, en donde el componente lipídico comprende un fosfolípido. En una modalidad adicional de la presente descripción, el fosfolípido es fosfatidilcolina (PC), fosfatidilglicerol (PG), fosfatidilinositol (PI), fosfatidilserina (PS), fosfatidiletanolamina (PE), ácido fosfatídico (PA), fosfatidilcolina de huevo (EPC), fosfatidilglicerol de huevo (EPG), fosfatidilinositol de huevo (EPI), fosfatidilserina de huevo (EPS), fosfatidiletanolamina (EPE), ácido fosfatídico (EPA), fosfatidilcolina de soya (SPC), fosfatidilglicerol de soya (SPG), fosfatidilserina de soya (SPS), fosfatidilinositol de soya (SPI), fosfatidiletanolamina de soya (SPE), ácido fosfatídico de soya (SPA), fosfatidilcolina de huevo hidrogenada (HEPC), fosfatidilglicerol de huevo hidrogenado (HEPG), fosfatidilinositol de huevo hidrogenado (HEPI), fosfatidilserina de huevo hidrogenada (HEPS), fosfatidiletanolamina hidrogenada (HEPE), ácido fosfatídico hidrogenado (HEPA), fosfatidilcolina de soya hidrogenada (HSPC), fosfatidilglicerol de soya hidrogenado (HSPG), fosfatidilserina de soya hidrogenada (HSPS), fosfatidilinositol de soya hidrogenado (HSPI), fosfatidiletanolamina de soya hidrogenada (HSPE), ácido fosfatídico de soya hidrogenado (HSPA), dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC), dimiristoilfosfatidilglicerol (DMPG), dipalmitoilfosfatidilglicerol (DPPG), diestearoilfosfatidilcolina (DSPC), diestearoilfosfatidilglicerol (DSPG), dioleoilfosfatidilcolina (DOPC), dioleoilfosfatidiletanolamina (DOPE), palmitoilestearoilfosfatidilcolina (PSPC), palmitoilestearoilfosfatidilglicerol (PSPG), mono-oleoil-fosfatidiletanolamina (MOPE), tocoferol, tocoferol hemisuccinato, colesterol sulfato, colesteril hemisuccinato, derivados de colesterol, sales de amonio de ácidos grasos, sales de amonio de fosfolípidos, sales de amonio de glicéridos, miristilamina, palmitilamina, laurilamina, estearilamina, dilauril etilfosfocolina (DLEP), dimiristoil etilfosfocolina (DMEP), dipalmitoil etilfosfocolina (DPEP) y diestearoil etilfosfocolina (DSEP), cloruro de N-(2, 3-di-(9-(Z)-octadecenilo)-prop-1-il-N,N,N-trimetilamonio (DOTMA), 1, 2-bis(oleoiloxi)-3-(tri- metilamonio)propano (DOTAP), diestearoilfosfatidilglicerol (DSPG), dimiristoilfosfatidil ácido (DMPA), di- palmitoilfosfatidil ácido (DPPA), diestearoilfosfatidil ácido (DSPA), dimiristoilfosfatidilinositol (DMPI), dipalmitoilfosfatidilinositol (DPPI), diestearoilfosfatidilinositol (DSPI), dimiristoilfosfatidilserina (DMPS), dipalmitoilfosfatidilserina (DPPS), diestearoilfosfatidilserina (DSPS), o sus mezclas. En una modalidad, el componente lipídico comprende DPPC. En otra modalidad, el componente lipídico comprende DPPG. En otra modalidad, el componente lipídico comprende DPPC y DPPG. En una modalidad, el componente lipídico comprende un lípido, dos lípidos o tres lípidos. En aún otra modalidad, el componente lipídico consiste en un lípido, dos lípidos o tres lípidos.

En otra modalidad, se proporciona un antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada que comprende un esteroil, un antibiótico glucopeptídico y un aminoácido o un derivado del mismo. En una modalidad, el esteroil es colesterol. En otra modalidad, la composición comprende además DPPC.

En otra modalidad, la presente invención comprende un antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada que comprende un componente lipídico que comprende un fosfolípido y un esteroil, un antibiótico glucopeptídico y un aminoácido o un derivado del mismo. En una modalidad, el fosfolípido y el esteroil son dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) y colesterol, respectivamente. En otra modalidad, el fosfolípido y el esteroil son dipalmitoilfosfatidilglicerol (DP-PG) y colesterol. En otra modalidad, el fosfolípido y el esteroil comprenden DPPC, DPPG y colesterol.

En una modalidad, la presente invención comprende un antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada que comprende un componente lipídico, un antibiótico glucopeptídico y un aminoácido o un derivado del mismo, en donde el aminoácido o derivado del mismo se conjuga al antibiótico glucopeptídico para formar un complejo antibiótico glucopeptídico-aminoácido estabilizado. En una modalidad adicional de la descripción, el complejo de antibiótico glucopeptídico-aminoácido estabilizado está atrapado por el componente lipídico. En una modalidad adicional, el componente lipídico está en un clatrato lipídico, proliposoma, micela o liposoma. En una modalidad adicional, el liposoma tiene un tamaño de partícula medio de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 micras, de 0,05 a aproximadamente 1 micras, de 0,05 a aproximadamente 0,5 micras, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5,0 micras, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3,0 micras, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2,0 micras, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,0 micras, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,5 micras, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,4 micras, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,3 micras, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,2 micras. En otra modalidad, el tamaño particular medio del liposoma es aproximadamente 1,0 micras o menos, aproximadamente 0,9 micras o menos, aproximadamente 0,8 micras o menos, aproximadamente 0,7 micras o menos, aproximadamente 0,6 micras o menos, aproximadamente 0,5 micras o menos, aproximadamente 0,4 micras o menos, aproximadamente 0,3 micras o menos, o aproximadamente 0,2 micras o menos.

En una modalidad, la presente invención proporciona una composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada que comprende un componente lipídico, vancomicina y un aminoácido o un derivado del mismo. En una modalidad, el aminoácido es D-alanina. En otra modalidad, el aminoácido es ácido aspártico. En otra modalidad, el derivado de aminoácido es bicina. En otra modalidad, el aminoácido es ácido D-glutámico. En otra

modalidad, el derivado de aminoácido es glicilglicina (GLY-GLY). En aún otra modalidad, el derivado de aminoácido es ácido iminodiacético (IDAA). En una modalidad, la vancomicina se conjuga al aminoácido o derivado del mismo.

5 En una modalidad, se proporciona un antibiótico lipídico-glucopeptídico estabilizado que comprende un componente lipídico, un antibiótico glucopeptídico y un aminoácido o un derivado del mismo, en donde la relación molar del antibiótico glucopeptídico al aminoácido o derivado del mismo es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:4. En una modalidad adicional, la relación molar del antibiótico glucopeptídico al aminoácido o derivado del mismo es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:2. En una modalidad adicional, la relación molar del antibiótico glucopeptídico al aminoácido o derivado del mismo es aproximadamente 1:1. En otra modalidad, la relación molar del antibiótico glucopeptídico al aminoácido o derivado del mismo es aproximadamente 1:2.

15 En otra modalidad, la presente descripción se refiere a una composición de antibiótico lipídico-glucopeptídico estabilizada que comprende un componente lipídico, un antibiótico glucopeptídico y un aminoácido o derivado del mismo, en donde la relación en peso del componente lipídico total al antibiótico glucopeptídico es de aproximadamente 0,1:1 a aproximadamente 5:1. En una modalidad adicional, la relación en peso del componente lipídico al antibiótico glucopeptídico es aproximadamente 3:1 o menos. En una modalidad adicional, la relación en peso del componente lipídico al antibiótico glucopeptídico es aproximadamente 1:1 o menos. En otra modalidad, la relación en peso del componente lipídico al antibiótico glucopeptídico es menor que 1:1.

20 En otro aspecto de la descripción, se proporciona un método para preparar una composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada. En algunas modalidades, el antibiótico glucopeptídico es vancomicina. En una modalidad adicional, el método comprende mezclar una primera corriente de una solución lipídica que contiene un lípido en un solvente con una segunda corriente de una solución acuosa que comprende un antibiótico glucopeptídico (por ejemplo, vancomicina) y un aminoácido o un derivado del mismo. En una modalidad, la mezcla de las dos corrientes comprende infundir, de manera lineal, la primera corriente de la solución lipídica con la segunda corriente de la solución acuosa que contiene el antibiótico glucopeptídico y un aminoácido o derivado del mismo. En una modalidad adicional, el antibiótico glucopeptídico y el aminoácido o derivado del mismo está presente como un complejo conjugado. En una modalidad adicional, el complejo de antibiótico glucopeptídico-aminoácido es atrapado por el lípido cuando se mezcla en una manera lineal. En una modalidad adicional, el solvente es el etanol. En otra modalidad, la primera corriente de solución lipídica se proporciona a una primera velocidad de flujo y la segunda corriente de solución acuosa se proporciona a una segunda velocidad de flujo. En una modalidad adicional, la primera velocidad de flujo es aproximadamente 1 L/min y la segunda velocidad de flujo es aproximadamente 1,5 L/min.

35 En una modalidad, la segunda corriente de la solución acuosa comprende el aminoácido D-alanina. En otra modalidad, el aminoácido en la solución acuosa es ácido aspártico. En otra modalidad, el derivado de aminoácido en la solución acuosa es bicina. En otra modalidad, el aminoácido en la solución acuosa es ácido D-glutámico. En otra modalidad, el derivado de aminoácido en la solución acuosa es glicilglicina (GLY-GLY). En otra modalidad, el derivado de aminoácido en la solución acuosa es ácido iminodiacético (IDAA).

40 En aún otro aspecto de la descripción, se proporciona un método para tratar una infección pulmonar bacteriana con una composición de antibiótico glucopeptídico estabilizada. En una modalidad, el método comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada con aminoácidos. En una modalidad adicional, el antibiótico glucopeptídico es vancomicina. En otra modalidad, la infección pulmonar bacteriana es causada por una bacteria grampositiva seleccionada del grupo que consiste en *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Bacillus*, *Corynebacterium*, *Nocardia*, *Clostridium*, y *Listeria*. En una modalidad adicional, las bacterias grampositivas se seleccionan del grupo que consiste en *Staphylococcus aureus* resistente a Meticilina (MRSA), *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Haemophilus*, *Yersinia* *pesos*, *Burkholderia pseudomallei*, *Burkholderia cepacia*, *Burkholderia gladioli*, *Burkholderia multivorans*, *Burkholderia vietnamiensis*, *Mycobacterium tuberculosis*, complejo *Mycobacterium avium* (MAC) (*Mycobacterium avium* y *Mycobacterium intracellulare*), *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium mucogenicum*, *Mycobacterium gordonae*, *Mycobacterium ulcerans*, y complejo *Mycobacterium fortuitum* (que incluye, pero no se limita a, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium peregrinum*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium abscessus*, y *Mycobacterium mucogenicum*).

55 En una modalidad, se proporciona un método para tratar una enfermedad pulmonar con una composición de antibiótico glucopeptídico estabilizada. En una modalidad, la enfermedad pulmonar es fibrosis quística, bronquiectasia, neumonía o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD). En otra modalidad, se proporciona un método para tratar osteomielitis; endocarditis; bronquitis; hepatitis; miocarditis; nefritis; bacteriemia; una infección de la piel o del tejido conectivo que incluye pero no se limita a, foliculitis, celulitis, forúnculos o pimiositis; o una herida o infección en el sitio quirúrgico con una composición de antibiótico glucopeptídico estabilizada.

65 En una modalidad, se proporciona una composición que comprende un antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada para su uso en la terapia de la fibrosis quística, bronquiectasia, neumonía o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD). En otra modalidad, se proporciona una composición que comprende un antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada para uso en la terapia de osteomielitis; endocarditis; bronquitis;

hepatitis; miocarditis; nefritis; bacteriemia; una infección de la piel o del tejido conectivo que incluye, pero no se limita a, foliculitis, celulitis, forúnculos o pimiositis; o una herida o infección en el sitio quirúrgico. En una modalidad, la composición para uso en la terapia comprende un componente lipídico, un antibiótico glucopeptídico y un aminoácido o un derivado del mismo. En una modalidad adicional, el aminoácido o derivado del mismo se une al antibiótico glucopeptídico y forma un complejo de antibiótico glucopeptídico-aminoácido estabilizado. Incluso en una modalidad adicional, el complejo antibiótico glucopeptídico-aminoácido estabilizado está atrapado por, o en complejo con, el componente lipídico. En una modalidad, el antibiótico es vancomicina. En otra modalidad, el antibiótico es teicoplanina, telavancina, oritavancina, decaplanina o dalbavancina.

En una modalidad, se proporciona una composición que comprende un antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada para usar como un medicamento en el tratamiento de la fibrosis quística, bronquiectasia, neumonía o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD). En otra modalidad, se proporciona una composición que comprende un antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada para uso como un medicamento en el tratamiento de la osteomielitis; endocarditis; bronquitis; hepatitis; miocarditis; nefritis; bacteriemia; una infección de la piel o del tejido conectivo que incluye, pero no se limita a, foliculitis, celulitis, forúnculos o pimiositis; o una herida o infección en el sitio quirúrgico. En una modalidad, la composición para uso como medicamento comprende un componente lipídico, un antibiótico glucopeptídico y un aminoácido o un derivado del mismo. En una modalidad adicional, el aminoácido o el derivado del mismo se une al antibiótico glucopeptídico y forma un complejo antibiótico glucopeptídico-aminoácido estabilizado. Incluso en una modalidad adicional, el complejo antibiótico glucopeptídico-aminoácido estabilizado está atrapado por, o en complejo con, el componente lipídico. En una modalidad, el antibiótico es vancomicina. En otra modalidad, el antibiótico es teicoplanina, telavancina, oritavancina, decaplanina o dalbavancina.

En una modalidad, se proporciona una composición que comprende un antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada para uso en la fabricación de un medicamento para la fibrosis quística, bronquiectasia, neumonía o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD). En otra modalidad, se proporciona una composición que comprende un antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada para uso en la fabricación de un medicamento para la osteomielitis; endocarditis; bronquitis; hepatitis; miocarditis; nefritis; bacteriemia; una infección de la piel o del tejido conectivo que incluye, pero sin limitarse a, foliculitis, celulitis, forúnculos o pimiositis; o una herida o infección en el sitio quirúrgico. En una modalidad, la composición para uso en la fabricación de un medicamento comprende un componente lipídico, un antibiótico glucopeptídico y un aminoácido o un derivado del mismo. En una modalidad adicional, el aminoácido o derivado del mismo se une al antibiótico glucopeptídico y forma un complejo de antibiótico glucopeptídico-aminoácido estabilizado. Incluso en una modalidad adicional, el complejo antibiótico glucopeptídico-aminoácido estabilizado está atrapado por, o en complejo con, el componente lipídico. En una modalidad, el antibiótico es vancomicina. En otra modalidad, el antibiótico es teicoplanina, telavancina, oritavancina, decaplanina o dalbavancina.

En otra modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva de una composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada es una cantidad mayor que una concentración inhibitoria mínima (MIC) para la infección pulmonar bacteriana. En otra modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva de una composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada es una dosis de aproximadamente 50 a 1000 mg/día, aproximadamente 100 a 500 mg/día, o aproximadamente 250 a 500 mg/día. En una modalidad adicional, la dosis es aproximadamente 100 mg/día. En otras modalidades, la dosis es aproximadamente 200 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 400 mg o aproximadamente 500 mg por día. En otra modalidad, la composición se administra 1 vez a 4 veces al día. En una modalidad adicional, la composición se administra una vez al día, dos veces al día, tres veces al día o cuatro veces al día. En otra modalidad, la composición se administra en un ciclo de tratamiento diario durante un periodo de tiempo, o se administra en un ciclo cada segundo día, cada tercer día, cada cuarto día, cada quinto día, cada 6to día o una vez a la semana durante un periodo de tiempo, el periodo de tiempo es de una semana a varios meses, por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 semanas, o 1, 2, 3, 4, 5 o 6 meses.

En otra modalidad, la composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos se administra por inhalación como una pulverización nebulizada, polvo o aerosol. En una modalidad adicional, la composición de glucopeptídico basada en lípidos estabilizada se administra a través de un nebulizador.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra la estructura de la vancomicina.

La Figura 2 muestra los cambios estructurales durante la degradación de la vancomicina al Producto de Degradación Cristalino I (CDP-I).

La Figura 3 muestra la estructura general de cuatro tipos de antibióticos glucopeptídicos naturales.

La Figura 4 es un cromatograma típico de la vancomicina mediante el uso de una columna ZIC-HILIC. Los picos de CDP-I-M, CDP-I-m y vancomicina se muestran en los tiempos de retención de 13, 5, 4.9 y 23.9, respectivamente.

La Figura 5 es un gráfico de la degradación de la vancomicina a lo largo del tiempo a pH de 5, 5,5, 6 o 6,5, a 4 °C y a una concentración de 200 mg/ml (panel superior) o 20 mg/ml (panel inferior).

La Figura 6 es un gráfico de la degradación de la vancomicina a lo largo del tiempo en NaOH (diamantes); NaOH con EtOH (cuadrados); Tris base (símbolos de triángulos); Tri-etanol amina (TEOA; Xs); o etanol amina (EOA; asteriscos) a 4 °C y a pH 6 (panel superior) o pH 6,5 (panel inferior).

La Figura 7 es un gráfico de barras de la velocidad de degradación de la vancomicina a 4 °C en presencia de los tampones orgánicos indicados al pH indicado.

La Figura 8 es un gráfico de la degradación de la vancomicina a lo largo del tiempo a un pH de 5, 5,5, 6 o 6,5, a temperatura ambiente (RT) y a una concentración de 200 mg/ml (panel superior) o 20 mg/ml (panel inferior).

La Figura 9 es un gráfico de la degradación de la vancomicina a lo largo del tiempo en presencia de NaOH (diamantes); NaOH con EtOH (cuadrados); Tris-base (triángulos); Tri-etanol amina (TEOA; Xs); o etanol amina (EOA; asteriscos), a temperatura ambiente (RT) y a pH 6 (panel superior) o pH 6,5 (panel inferior).

La Figura 10 es un gráfico de las velocidades de degradación de la vancomicina a temperatura ambiente (RT) en presencia de los tampones orgánicos indicados y al pH indicado.

La Figura 11 es un gráfico de la degradación de la vancomicina a lo largo del tiempo (panel superior) y las velocidades de degradación de la vancomicina (panel inferior) en composiciones de vancomicina con el aminoácido indicado o derivado del mismo a 4 °C. Los aminoácidos se añadieron en una base de mol por mol, a menos que se indique lo contrario. En el panel superior, las composiciones de vancomicina comprenden: control (NaOH solo, pH 5, diamantes oscuros); bALA (cuadrados oscuros); ALA (triángulos oscuros); GABA, pH 5,5 (círculos claros); GLY (línea oscura con símbolos X); D-ALA (línea oscura con símbolos de asterisco); 3-ABA (círculos oscuros); GLU (línea oscura con símbolos de más); G-GLU (línea oscura sin símbolos); ASP (línea media sin símbolos); D-ASP (diamantes claros); bicina (cuadrados claros); tricina (triángulos claros); sarcosina (línea clara con Xs); IDAA (línea clara con asteriscos); GLY-GLY (línea clara con símbolos de más); GLU, pH 5 (relación 2:1 de GLU-vancomicina, pH 5; línea más clara sin símbolos); y GLU, pH 5,5 (relación 2:1 de GLU-vancomicina, pH 5,5; línea más clara sin símbolos).

La Figura 12 es un gráfico de la degradación de la vancomicina a lo largo del tiempo (panel superior) y las velocidades de degradación de la vancomicina (panel inferior) en composiciones de vancomicina con el aminoácido indicado o un derivado del mismo a temperatura ambiente. Los aminoácidos se añadieron en una base de mol por mol, a menos que se indique lo contrario. En el panel superior, las composiciones de vancomicina comprenden: control (NaOH solo, pH 5, línea clara con el símbolo de más); bALA (diamantes oscuros); ALA (cuadrados oscuros); GABA, pH 5,5 (triángulos oscuros); GLY (círculos de luz); D-ALA (línea oscura con símbolos de X); 3-ABA (línea oscura con símbolos de asterisco); GLU (círculos oscuros); G-GLU (línea oscura con símbolos de más); ASP (línea oscura sin símbolos); D-ASP (línea media sin símbolos); bicina (diamantes claros); tricina (cuadrados claros); sarcosina (triángulos claros); IDAA (línea clara con símbolos de asterisco); GLY-GLY (línea clara con símbolos de más); GLU pH 5 (relación 2:1 de GLU-vancomicina, pH 5; línea clara con símbolos de X); y GLU pH 5,5 (relación 2:1 de GLU-vancomicina, pH 5,5; línea clara con símbolos de asterisco).

La Figura 13 muestra una gráfica de Arrhenius para las velocidades de degradación de la vancomicina basada en la Tabla 14. Vancomicina en NaOH a pH 5,5 (diamantes); Bicina-vancomicina en una relación de 2:1 (cuadrados); GLY-GLY-vancomicina en una relación de 1:1 (triángulos); GLY-GLY-vancomicina en una relación de 1,5:1 (Xs); GLY-GLY-vancomicina en una relación de 2:1 (asteriscos); y GLU-vancomicina en una relación de 2:1 (círculos).

La Figura 14 muestra un diagrama de infusión de vancomicina liposomal (proceso de infusión de tres corrientes).

La Figura 15 es un gráfico de la estabilidad a lo largo del tiempo de las composiciones liposomales de vancomicina-GLU a 4 °C. Los lotes de composiciones liposomales de vancomicina probadas son los que se muestran en la Tabla 15 (es decir, los diamantes corresponden a L-VGLU0330, que comprenden GLU y DPPC/colesterol; los cuadrados corresponden a L-VDGLU0405, que comprenden D-GLU y DPPC/DP- PG/colesterol; y los triángulos corresponden a LPG-VGLU0408, que comprende GLU y DPPC/colesterol).

La Figura 16 es un gráfico de la estabilidad a lo largo del tiempo de las composiciones liposomales de vancomicina-GLU a temperatura ambiente. Los lotes de composiciones liposomales de vancomicina probadas son los que se muestran en la Tabla 15 (es decir, los diamantes corresponden a L-VGLU0330, que comprenden GLU y DPPC/colesterol; los cuadrados corresponden a L-VDGLU0405, que comprenden D-GLU y DPPC/DP- PG/colesterol; y los triángulos corresponden a LPG-VGLU0408, que comprende GLU y DPPC/colesterol).

La Figura 17 es un gráfico de la estabilidad a lo largo del tiempo de las composiciones liposomales de vancomicina-GLU a 4 °C. Los lotes de las composiciones liposomales de vancomicina probadas son los que se muestran en la Tabla 15 (es decir, los diamantes corresponden a L-VGLU0330, que comprenden GLU y DPPC/colesterol; y los

cuadrados corresponden a L-VDGLU0405, que comprenden D-GLU y DP- PC/DPPG/colesterol ).

La Figura 18 es un gráfico de la estabilidad a lo largo del tiempo de las composiciones liposomales de vancomicina-GLU a temperatura ambiente. Los lotes de composiciones liposomales de vancomicina probadas son los que se muestran en la Tabla 15 (es decir, los diamantes corresponden a L-VGLU0330, que comprenden GLU y DPPC/colesterol; los cuadrados corresponden a L-VDGLU0405, que comprenden D-GLU y DP-PC/DPPG/colesterol).

#### Descripción detallada de la invención

Las abreviaturas usadas en la presente descripción para los aminoácidos son aquellas abreviaturas que se usan convencionalmente: A = Ala = Alanina; R = Arg = Arginina; N = Asn = Asparagina; D = Asp = Ácido aspártico; C = Cys = Cisteína; Q = Gln = Glutamina; E = Glu = Ácido glutámico; G = Gly = Glicina; H = His = Histidina; I = Ile = Isoleucina; L = Leu = Leucina; K = Lys = Lisina; M = Met = Metionina; F = Phe = Fenilalanina; P = Pro = Prolina; S = Ser = Serina; T = Thr = Treonina; W = Trp = Triptófano; Y = Tyr = Tirosina; V = Val = Valina. Los aminoácidos en las composiciones proporcionadas en la presente descripción son aminoácidos L o D. En una modalidad, se usa un aminoácido sintético en las composiciones proporcionadas en la presente descripción. En una modalidad, el aminoácido aumenta la vida media, la eficacia y/o la biodisponibilidad del antibiótico glucopeptídico en la composición. En una modalidad adicional, el antibiótico glucopeptídico es vancomicina.

El término "derivado de aminoácido", como se usa en la presente descripción, se refiere a un resto que tiene un grupo funcional amina, ya sea como NH<sub>2</sub>, NHR o NR<sub>2</sub>, y un grupo funcional de ácido carboxílico, ya sea como NH<sub>2</sub>, NHR o NR<sub>2</sub>, y un grupo funcional de ácido carboxílico. El término "aminoácidos" abarca tanto los aminoácidos naturales como no naturales, y puede referirse a alfa-aminoácidos, beta-aminoácidos o gamma-aminoácidos. A menos que se especifique de cualquier otra manera, una estructura de aminoácidos mencionada en la presente descripción puede ser cualquier estereoisómero posible, por ejemplo, el enantiómero D o L. En algunas modalidades, los derivados de aminoácidos son péptidos cortos, que incluyen dipéptidos y tripéptidos. Los ejemplos de aminoácidos y derivados de aminoácidos adecuados para la invención incluyen alanina (ALA), D-alanina (D-ALA), alanina-alanina (ALA-ALA), beta-alanina (bALA), alanina-beta-alanina (ALA-bALA), ácido 3-aminobutanoico (3-ABA), ácido gamma-aminobutírico (GABA), ácido glutámico (GLU o GLU<sub>t</sub>), ácido D-glutámico (D-GLU), glicina (GLY), glicilglicina (GLY-GLY), glicina-alanina (GLY-ALA), alanina-glicina (ALA-GLY), ácido aspártico (ASP), D-ácido aspártico (D-ASP), lisina-alanina-alanina (LYS-ALA-ALA), L-Lisina-D-alanina-D-alanina (L-LYS-D-ALA-D-ALA), bicina, tricina, sarcosina y ácido iminodiacético (IDAA). Los aminoácidos y derivados de los mismos pueden sintetizarse de acuerdo con técnicas conocidas, o pueden comprarse a proveedores, por ejemplo, Sigma-Aldrich (Milwaukee, WI).

El término "administrar" incluye la administración in vivo, así como también la administración directamente al tejido ex vivo. En general, las composiciones pueden administrarse sistémicamente por vía oral, bucal, parenteral, tópica, por inhalación o insuflación (es decir, a través de la boca o través de la nariz), o rectalmente en formulaciones de dosis unitarias que contienen portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales, como se conveniente, o puede administrarse localmente por medios tales como, pero no limitados a, inyección, implantación, injerto, aplicación tópica o parenteralmente.

En una modalidad, la composición de la descripción se administra por inhalación. En una modalidad adicional, la composición de la descripción se administra mediante nebulización, vaporización, aerosolización o inhalación de polvo seco. Un "nebulizador" o un "generador de aerosol" en una modalidad, se usa para administrar las composiciones de la presente descripción a un paciente que lo necesite. Un "nebulizador" o un "generador de aerosol" es un dispositivo que convierte un líquido en un aerosol de un tamaño que puede ser inhalado hacia el tracto respiratorio. Los nebulizadores electrónicos, ultrasónicos, neumónicos, por ejemplo, nebulizadores de malla electrónicos pasivos, nebulizadores de malla electrónicos activos y nebulizadores de malla vibradora son susceptibles de ser usados con la descripción si el nebulizador particular emite un aerosol con las propiedades requeridas y con la velocidad de salida requerida.

El proceso de convertir neumáticamente un líquido a granel en pequeñas gotas se llama atomización. El funcionamiento de un nebulizador neumático requiere un suministro de gas presurizado como fuerza impulsora para la atomización del líquido. Los nebulizadores ultrasónicos usan electricidad introducida por un elemento piezoeléctrico en el depósito de líquido para convertir un líquido en gotas respirables. Se describen varios tipos de nebulizadores en Respiratory Care, vol. 45, Núm. 6, pp. 609-622 (2000). Los términos "nebulizador" y "generador de aerosol" se usan indistintamente en toda la descripción. "Dispositivo de inhalación", "sistema de inhalación" y "atomizador" también se usan en la literatura indistintamente con los términos "nebulizador" y "generador de aerosol".

El "diámetro aerodinámico mediano de la masa" o "MMAD" se normaliza con respecto a la separación aerodinámica de las gotas de aerosol acuoso y se determina mediante mediciones del impactador, por ejemplo, el Impactador de Cascada Anderson (ACI) o el Impactador de Próxima Generación (NGI). La velocidad de flujo de gas, en una modalidad, es de 28 litros por minuto por el Impactador de Cascada Anderson (ACI) y 15 litros por minuto por el

Impactador de Próxima Generación (NGI). La "desviación estándar geométrica" o "GSD" es una medida del esparcimiento de una distribución de tamaño de partícula aerodinámica.

En una modalidad, el MMAD del aerosol de la composición farmacéutica es menor que aproximadamente 4,9 mm, menor que aproximadamente 4,5 mm, menor que aproximadamente 4,3 mm, menor que aproximadamente 4,2 mm, menor que aproximadamente 4,1 mm, menor que aproximadamente 4,0 mm o menor que aproximadamente 3,5 mm, medido por el ACI a una velocidad de flujo de gas de aproximadamente 28 L/minuto, o por el Impactador de Próxima Generación (NGI) a una velocidad de flujo de gas de aproximadamente 15 L/minuto.

En una modalidad, el MMAD del aerosol de la composición farmacéutica es de aproximadamente 1,0 mm a aproximadamente 4,2 mm, de aproximadamente 3,2 mm a aproximadamente 4,2 mm, de aproximadamente 3,4 mm a aproximadamente 4,0 mm, de aproximadamente 3,5 mm a aproximadamente 4,0 mm o de aproximadamente 3,5 mm a aproximadamente 4,2 mm, medido por el ACI. En una modalidad, el MMAD del aerosol de la composición farmacéutica es de aproximadamente 2,0 mm a aproximadamente 4,9 mm, de aproximadamente 4,4 mm a aproximadamente 4,9 mm, de aproximadamente 4,5 mm a aproximadamente 4,9 mm, o de aproximadamente 4,6 mm a aproximadamente 4,9 mm, medido por el NGI.

"Fracción de partículas finas" o "FPF", como se usa en la presente descripción, se refiere a la fracción del aerosol que tiene un tamaño de partícula menor que 5 mm de diámetro, medido por el impacto de cascada. FPF se suele expresar como un porcentaje.

En una modalidad, la fracción de partículas finas (FPF) de la composición después de la nebulización, es decir, la composición farmacéutica en aerosol, es aproximadamente 50 %, o aproximadamente 55 %, o aproximadamente 60 %, o aproximadamente 65 %, o aproximadamente 70 %, o aproximadamente 75 %, medido por NGI o ACI. En una modalidad adicional, el FPF del aerosol es mayor o igual a aproximadamente 64 %, medido por ACI, mayor o igual a aproximadamente 70 %, medido por ACI, mayor o igual a aproximadamente 51 %, medido por NGI, o mayor o igual a aproximadamente 60 %, medido por NGI.

En una modalidad, el FPF de la composición en aerosol es mayor o igual a 50 %, mayor o igual a 60 %, mayor o igual a 70 %, mayor o igual a 80 %, mayor o igual a 90 %, mayor o igual a 95 %, mayor o igual a 97,5 %, o mayor o igual a 99 %, medido por el impacto de cascada. En una modalidad adicional, la composición comprende vancomicina y un liposoma.

Los términos "portador", "excipiente" y "vehículo" se usan indistintamente en la presente descripción y se refieren a materiales adecuados para la formulación y administración de las composiciones farmacéuticamente aceptables descritas en la presente descripción. Los portadores útiles en la presente descripción incluyen cualquier material conocido en la técnica que no sea tóxico, no interactúe con otros componentes, no cause una irritación significativa a un organismo y no anule la actividad biológica y las propiedades del compuesto de la composición de la invención descrita. Los portadores deben ser de una pureza lo suficientemente alta y de toxicidad lo suficientemente baja para que sean adecuados para la administración al mamífero que se trata. El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que, dentro del alcance del criterio médico, son adecuadas para usarse en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares y están acorde con una relación beneficio/riesgo razonable. El término "coacervación" se refiere a una separación en dos fases líquidas en sistemas coloidales. La fase más concentrada en el componente coloide (agente activo) se refiere en la presente descripción como el "coacervado", y la otra fase es la solución de equilibrio. La formación de coacervados conduce a concentraciones internas más altas del agente activo con relación a las concentraciones externas del agente activo y menores relaciones de lípido a fármaco.

El término "coloidal" se refiere a ser de o estar relacionado con o tener las propiedades de un coloide, que significa agregados de átomos o moléculas en un estado finamente dividido (submicroscópico), dispersado en un medio gaseoso, líquido o sólido, y resistir la sedimentación, la difusión, y la filtración. Una solución de macromoléculas es un sistema coloide simple y el más común. Las moléculas pequeñas también pueden formar coloides de asociación como agregados reversibles. Un coloide de asociación es una combinación química reversible debido a las fuerzas de enlace químico débiles en donde agregan cientos de moléculas o iones para formar estructuras coloidales con tamaños de aproximadamente 1 a aproximadamente 2000 nanómetros o más.

El término "cantidad efectiva" se refiere a la cantidad necesaria o suficiente para lograr un efecto biológico deseado.

El término "hidrofílico" se refiere a un material o sustancia que tiene una afinidad por sustancias polares, como el agua. El término "lipofílico" se refiere a preferir o poseer una afinidad por un ambiente no polar en comparación con un ambiente polar o acuoso.

El término "solvente", como se usa en la presente descripción, se refiere a una sustancia capaz de disolver otra sustancia ("un soluto") para formar una solución.

La "infusión de solventes" es un proceso que incluye la disolución de uno o más lípidos en una cantidad pequeña y mínima de un solvente compatible con el proceso para formar una suspensión o solución de lípidos y luego añadir la

solución a un medio acuoso que contiene los agentes bioactivos. Típicamente, un solvente compatible con el proceso es aquel que se puede lavar en un proceso acuoso tal como la diálisis. La composición que se cicla en frío/calor en una modalidad, se forma mediante infusión de solventes. En una modalidad, el solvente es un alcohol. En una modalidad adicional, el alcohol es etanol. La "infusión de etanol" es un tipo de infusión de solvente, y es un proceso que incluye disolver uno o más lípidos en una cantidad pequeña y mínima de etanol para formar una solución de lípidos y luego añadir la solución a un medio acuoso que contiene los agentes bioactivos. Una "pequeña" cantidad de solvente es una cantidad compatible con la formación de liposomas o complejos lipídicos en el proceso de infusión. El término "infusión de solvente" también incluye un proceso de infusión en línea donde dos corrientes de componentes de la formulación se mezclan en línea.

El término "síntoma", como se usa en la presente descripción, se refiere a un fenómeno que surge de y acompaña a una enfermedad o trastorno particular y sirve como una indicación de este.

El término "efecto terapéutico" se refiere a una consecuencia del tratamiento, cuyos resultados se consideran deseables y beneficiosos. Un efecto terapéutico puede incluir, directa o indirectamente, la detención, reducción o eliminación de una manifestación de la enfermedad. Un efecto terapéutico también puede incluir, directa o indirectamente, la detención, reducción o eliminación de la progresión de una enfermedad o afección, o el retraso en la recurrencia de una enfermedad o afección.

El término "tratar" o "que trata" incluye retener, inhibir sustancialmente, retardar o revertir la progresión de una enfermedad, afección o trastorno, mejorar sustancialmente los síntomas clínicos o estéticos de una afección, prevenir sustancialmente la aparición de los síntomas clínicos o estéticos de una enfermedad, afección o trastorno, y proteger contra los síntomas dañinos o molestos. El término "tratar" o "que trata", como se usa en la presente descripción, se refiere además a lograr uno o más de lo siguiente: (a) reducir la severidad del trastorno; (b) limitar el desarrollo de los síntomas característicos del(de los) trastorno(s) a tratar; (c) limitar el empeoramiento de los síntomas característicos del(de los) trastorno(s) a tratar; (d) limitar la recurrencia del(de los) trastorno(s) en pacientes que han tenido previamente el(los) trastorno(s); y (e) limitar la recurrencia de los síntomas en pacientes que anteriormente eran sintomáticos para el(los) trastorno(s).

El término "concentración inhibitoria mínima" o "MIC", como se usa en la presente descripción, se refiere a la concentración más baja de un agente antimicrobiano que inhibirá el crecimiento visible de un microorganismo después de la incubación durante toda la noche (este período se extiende a organismos tales como los anaerobios, que requieren una incubación prolongada para crecer). "MIC10", "MIC50" o "MIC90", como se usa en la presente descripción, se refieren a la concentración de un agente antimicrobiano que inhibirá el crecimiento del microorganismo en un 10 %, 50 % o 90 %, respectivamente. Cuando no se usa ningún subíndice, MIC, se supone que es el MIC50 lo que se está discutiendo. Se acepta universalmente que el intervalo de concentraciones de antibióticos usadas para determinar las MIC está en duplicar las etapas de dilución hacia arriba y hacia abajo desde 1 mg/ml según sea necesario (Andrews, J., J. Antimicrob. Chemother., 2001, 48, (Suppl.1) , 5-16).

En un aspecto de la invención, se proporciona una composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada, que comprende un componente lipídico, un antibiótico glucopeptídico y un aminoácido o un derivado del mismo, en donde el aminoácido o derivado del mismo se conjuga al antibiótico glucopeptídico. La conjugación del aminoácido o derivado del mismo al antibiótico glucopeptídico forma un complejo de antibiótico glucopeptídico-aminoácido estabilizado. En una modalidad, el complejo antibiótico glucopeptídico-aminoácido se asocia con el lípido. Por ejemplo, en una modalidad, el lípido se conjuga (por ejemplo, se une) al complejo de antibiótico glucopeptídico-aminoácido. En una modalidad, el complejo de antibiótico glucopeptídico-aminoácido está atrapado por el componente lipídico, por ejemplo, donde el lípido tiene forma de un liposoma.

La composición descrita en la presente descripción, en una modalidad, comprende un liposoma, proliposoma, dispersión coloidal lipídica, micela, micela invertida, estructura discoide, o una combinación de las mismas. En una modalidad adicional, la composición comprende un liposoma. El antibiótico glucopeptídico y el aminoácido o derivado del mismo, en una modalidad, está en complejo con el liposoma, o encapsulado por el liposoma.

"Encapsulado" y "que encapsula" se usan para referirse a la adsorción de los agentes activos en la superficie de una formulación basada en lípidos, una asociación de agentes activos en la región intersticial de bicapas o entre dos monocapas, la captura de los agentes activos en el espacio entre dos bicapas, o la captura de los agentes activos en el espacio rodeado por la bicapa interna o monocapa más interna.

Los lípidos usados en las composiciones de la presente invención pueden ser lípidos sintéticos, semisintéticos o naturales, que incluyen fosfolípidos tales como fosfatidilgliceroles (PG), ácidos fosfatídicos (PA), fosfatidilcolinas (PC), fosfatidilinositoles (PI), y fosfatidilserinas (PS); ácidos grasos; sales de amonio de ácidos grasos; tocoferoles; derivados de tocoferol; esteroides; derivados de esterol; y glicéridos. Los ácidos grasos tienen longitudes de la cadena de carbono de 12 a 26 átomos de carbono, que son saturadas o insaturadas. Los lípidos pueden ser aniónicos, catiónicos o neutros, donde los neutros incluyen tanto los lípidos no cargados como los lípidos zwitteriónicos. De acuerdo con una modalidad, el componente lipídico está sustancialmente libre de lípidos aniónicos. De acuerdo con otra modalidad, el componente lipídico comprende solo lípidos neutros. De acuerdo con

otra modalidad, el componente lipídico está libre de lípidos aniónicos.

De acuerdo con otra modalidad, el lípido en la composición comprende un fosfolípido. Los fosfolípidos están compuestos por enlaces éster de ácidos grasos en las posiciones 2 y 3 del glicerol que contienen cadenas de 12 a 26 átomos de carbono y diferentes grupos de cabeza en la posición 1 del glicerol que incluyen colina, glicerol, inositol, serina, etanolamina, así como también los correspondientes ácidos fosfatídicos. Las cadenas en estos ácidos grasos pueden ser saturadas o insaturadas, y el fosfolípido puede estar compuesto de ácidos grasos de diferentes longitudes de cadena y diferentes grados de insaturación.

Casi todos los fosfolípidos presentes biológicamente se construyen a partir de combinaciones de restos apolares y "cadena principal": un resto de glicerol (u otro poliol) sustituido con una o dos cadenas acilo o alquilo o una base esfingoide N-acilada (es decir, una ceramida). Típicamente, el grupo hidroxilo en la posición 3 del glicerol se esterifica a ácido fosfórico, mientras que los grupos hidroxilo en las posiciones 1 y 2 del glicerol se esterifican con ácidos grasos de cadena larga, que proporcionan la característica lipídica del fosfolípido. Uno de los grupos de oxígeno del ácido fosfórico restante se puede esterificar adicionalmente a una variedad de moléculas orgánicas que incluyen glicerol, colina, etanolamina, serina e inositol. El resto de fosfato junto con el alcohol unido representan el grupo de cabeza del fosfolípido. La parte de ácido graso de un fosfolípido es importante porque las diferencias en la parte de ácido graso pueden cambiar las características del fosfolípido. Los ácidos grasos pueden diferir en la longitud de su cadena de carbono (por ejemplo, cadena corta, media o larga) y en el nivel de saturación.

En una modalidad, uno o más fosfolípidos están presentes en la composición de la presente descripción. El fosfolípido más abundante en plantas y animales es la fosfatidilcolina (también conocida como lecitina) y la fosfatidiletanolamina, que constituyen la parte estructural principal de la mayoría de las membranas biológicas. En fosfatidilserina, el resto de ácido fosfórico se esterifica al grupo hidroxilo del aminoácido L-serina, mientras que, en fosfatidilinositol, el resto de ácido fosfórico se esterifica al alcohol cíclico del azúcar inositol. El otro tipo de fosfolípido encontrado en humanos es el fosfatidilglicerol, que es un componente natural del tensioactivo pulmonar. En el caso del fosfatidilglicerol, el alcohol que se esterifica al resto fosfato es glicerol en lugar de ácido fosfórico (Vemuri, S. y Rhodes, C., 1995, *Pharmaceutic Acta Helvetiae* 70: 95-111).

Los ejemplos de fosfolípidos que pueden usarse en la composición de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, fosfatidilcolina (PC), fosfatidilglicerol (PG), fosfatidilinositol (PI), fosfatidilserina (PS), fosfatidiletanolamina (PE), ácido fosfatídico (PA), fosfatidilcolina de huevo (EPC), fosfatidilglicerol de huevo (EPG), fosfatidilinositol de huevo (EPI), fosfatidilserina de huevo (EPS), fosfatidiletanolamina (EPE), ácido fosfatídico (EPA), fosfatidilcolina de soya (SPC), fosfatidilglicerol de soya (SPG), fosfatidilserina de soya (SPS), fosfatidilinositol de soya (SPI), fosfatidiletanolamina de soya (SPE), ácido fosfatídico de soya (SPA), fosfatidilcolina de huevo hidrogenada (HEPC), fosfatidilglicerol de huevo hidrogenado (HEPG), fosfatidilinositol de huevo hidrogenado (HEPI), fosfatidilserina de huevo hidrogenada (HEPS), fosfatidiletanolamina hidrogenada (HEPE), ácido fosfatídico hidrogenado (HEPA), fosfatidilcolina de soya hidrogenada (HSPC), fosfatidilglicerol de soya hidrogenado (HSPG), fosfatidilserina de soya hidrogenada (HSPS), fosfatidilinositol de soya hidrogenado (HSPI), fosfatidiletanolamina de soya hidrogenada (HSPE), ácido fosfatídico de soya hidrogenado (HSPA), dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC), dimiristoilfosfatidilglicerol (DMPG), dipalmitoilfosfatidilglicerol (DPPG), diestearoilfosfatidilcolina (DSPC), diestearoilfosfatidilglicerol (DSPG), dioleoilfosfatidilcolina (DOPC), dioleoilfosfatidiletanolamina (DOPE), palmitoilestearoilfosfatidilcolina (PSPC), palmitoilestearoilfosfatidilglicerol (PSPG), mono-oleoilfosfatidiletanolamina (MOPE), tocoferol, tocoferol hemisuccinato, colesterol sulfato, colesteril hemisuccinato, derivados de colesterol, sales de amonio de ácidos grasos, sales de amonio de fosfolípidos, sales de amonio de glicéridos, miristilamina, palmitilamina, laurilamina, estearilamina, dilauroil etilfosfocolina (DLEP), dimiristoil etilfosfocolina (DMEP), dipalmitoil etilfosfocolina (DPEP) y diestearoil etilfosfocolina (DSEP), cloruro de N-(2, 3-di-(9-(Z)-octadecenilo)-prop-1-il-N,N,N-trimetilamonio (DOTMA), 1, 2-bis(oleoiloxi)-3-(tri- metilamonio)propano (DOTAP), diestearoilfosfatidilglicerol (DSPG), dimiristoilfosfatidil ácido (DMPA), di- palmitoilfosfatidil ácido (DPPA), diestearoilfosfatidil ácido (DSPA), dimiristoilfosfatidilinositol (DMPI), dipalmitoilfosfatidilinositol (DPPI), diestearoilfosfatidilinositol (DSPI), dimiristoilfosfatidilserina (DMPS), dipalmitoilfosfatidilserina (DPPS), diestearoilfosfatidilserina (DSPS), o sus mezclas.

En una modalidad, la composición comprende DPPC y/o DPPG.

De acuerdo con otra modalidad, el fosfolípido usado en la composición de la presente descripción es un fosfolípido mixto, que incluye, pero no se limita a, palmitoilestearoilfosfatidilcolina (PSPC) y palmitoilestearoilfosfatidilglicerol (PSPG), triacilglicerol, diacilglicerol, ceramida, esfingosina, esfingomielina, y fosfolípidos acilados simples, tales como mono-oleoilfosfatidiletanol amina (MOPE).

En una modalidad, el componente lipídico de la presente descripción comprende uno o más esteroides. En una modalidad adicional, el esteroide es colesterol. Los esteroides, de los cuales el colesterol y sus derivados son los más ampliamente estudiados en los sistemas de mamíferos, constituyen un componente de los lípidos de membrana, junto con los glicerofosfolípidos y las esfingomielinas (Bach y otros, 2003, *Biochem. Biophys. Acta.*, 1610: 187- 197). Los lípidos de esteroide se subdividen principalmente en base a la función biológica. Hay muchos ejemplos de esteroides únicos de origen vegetal, fúngico y marino que se designan como distintas subclases de esteroides. Estos se subdividen en base al número de carbonos en el esqueleto núcleo. Los esteroides C18 incluyen la familia del

estrógeno, mientras que los esteroides C19 comprenden los andrógenos, tales como la testosterona y la androsterona. La subclase C21, que contiene una cadena lateral de dos carbonos en la posición C17, incluye los progestágenos, así como también los glucocorticoides y mineralocorticoides. Los secosteroides, que comprenden varias formas de vitamina D, se caracterizan por la escisión del anillo B de la estructura núcleo, de ahí el prefijo "seco". Las clases adicionales dentro de la categoría de esteroides son los ácidos biliares, que en los mamíferos son principalmente derivados del ácido colan-24-oico sintetizado a partir del colesterol en el hígado y sus conjugados (ácido sulfúrico, taurina, glicina, ácido glucurónico y otros) (Fahy, E. y otros, 2005, J. Lipid Res., 46: 839-861).

Como se proporciona en la presente descripción, en una modalidad, el componente lipídico de la presente invención comprende colesterol. El colesterol se encuentra en las membranas de los animales y se ha usado en la preparación de liposomas para mejorar las características de bicapa de los liposomas. La molécula de colesterol se orienta así misma entre las moléculas de fosfolípidos con su grupo hidroxilo orientado hacia la fase acuosa, el anillo tricíclico intercalado entre los primeros carbonos de las cadenas de acilo grasos, en el núcleo de hidrocarburo de la bicapa (Vermuri, S. y Rhode, C., *Pharmaceutic Acta Helvetiae*, 1995, 70: 95-111). El colesterol mejora la fluidez de la membrana de bicapa, reduce la permeabilidad de las moléculas solubles en agua a través de la membrana y mejora la estabilidad de la membrana de bicapa en presencia de fluidos biológicos como la sangre/plasma. Los liposomas sin colesterol tienden a reaccionar con proteínas de la sangre, tal como la albúmina, m-transferrina y macroglobulina, que tienden a desestabilizar los liposomas y reducir la utilidad de los liposomas como sistemas de suministro de fármacos.

De acuerdo con otra modalidad, el componente lipídico consiste esencialmente en una fosfatidilcolina. De acuerdo con otra modalidad, el componente lipídico consiste esencialmente en dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC). De acuerdo con otra modalidad, el componente lipídico consiste esencialmente en palmitoiloleilfosfatidilcolina (POPC).

De acuerdo con otra modalidad, el componente lipídico consiste esencialmente en fosfatidilglicerol. De acuerdo con otra modalidad, el componente lipídico consiste esencialmente en 1-palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfoglicerol (POPG).

De acuerdo con una modalidad, el antibiótico glucopeptídico estabilizado está atrapado o en complejo con el componente lipídico. En una modalidad, el componente lipídico tiene la forma de un liposoma. Los liposomas son membranas de bicapa lipídica completamente cerradas que contienen un volumen acuoso atrapado. Se ha informado que los liposomas se forman espontáneamente cuando los fosfolípidos se dispersan en un medio acuoso (Bangham y otros, 1974, en Korn, ED ed., *Methods in Membrane Biology*, Vol. 1. Plenum Press, Nueva York, pp. - 68) . La interacción hidrofílica de los grupos de cabeza de los lípidos con el agua da como resultado la formación de vesículas compuestas de bicapas lipídicas simples que se asemejan a las membranas biológicas, en la forma de una cubierta esférica. Los liposomas pueden ser vesículas unilamelares (que poseen una bicapa de membrana simple) o vesículas multilamelares (estructuras similares a cebollas caracterizadas por bicapas de membrana múltiple, cada una separada de la siguiente por una capa acuosa), o una combinación de las mismas. La bicapa está compuesta por dos monocapas lipídicas que tienen una región de "cola" hidrofóbica y una región de "cabeza" hidrofílica. La estructura de la bicapa de membrana es de manera que las "colas" hidrofóbicas (no polares) de las monocapas lipídicas se orientan hacia el centro de la bicapa mientras que las "cabezas" hidrofílicas se orientan hacia la fase acuosa.

En dependencia del método de preparación, los liposomas de la invención varían ampliamente en tamaño (por ejemplo, 0,02-10 mm) y en el número de lamelas (es decir, el número de bicapas presentes dentro de un liposoma). Por lo general, los liposomas se clasifican en tres categorías según su tamaño y lamelaridad: vesículas pequeñas unilamelares (SUV), vesículas pequeñas oligolamelares (OLV), vesículas grandes unilamelares (LUV) y vesículas multilamelares (MLV). Una clasificación más detallada basada en la estructura se muestra en Tabla 1. (Smad, A. y otros, *Current Drug Delivery*, 2007, 4: 297-305).

De acuerdo con una modalidad, la composición farmacéutica comprende un liposoma o una pluralidad de liposomas. El antibiótico glucopeptídico y aminoácido (o derivado del mismo) está atrapado por el liposoma (o la pluralidad de liposomas), en complejo con el liposoma (o pluralidad de liposomas), por ejemplo, en complejo con la bicapa del liposoma, o una combinación de atrapados y en complejos.

En una modalidad, el liposoma es una vesícula unilamelar (UV). De acuerdo con otra modalidad, el liposoma es una vesícula pequeña unilamelar (SUV), una vesícula media unilamelar (MUV), una vesícula grande unilamelar (LUV) o una vesícula gigante unilamelar (GUV). De acuerdo con otra modalidad, el liposoma es una vesícula oligolamelar (OV). De acuerdo con otra modalidad, la pluralidad de liposomas comprende el liposoma que es una vesícula multilamelar (MV) y vesículas unilamelares. De acuerdo con otra modalidad, el liposoma comprende una vesícula multilamelar (MV).

Tabla 1. Tipos de Vesículas con su Tamaño y Número de Capas Lipídicas			
Tipo de Vesícula	Abreviatura	Diámetro	Número de Bicapas lipídicas
Vesícula unilamelar	UV	Todos los intervalos de tamaño	Una
Vesícula pequeña unilamelar	SUV	20-100 nm	Una
Vesícula media unilamelar	MUV	>100 nm	Una
Vesícula grande unilamelar	LUV	> 100 nm	Una
Vesícula gigante unilamelar	GUV	> 1 µm	Una
Vesícula oligolamelar	OLV	0,1- 1 µm	Aproximadamente 5
Vesícula multilamelar	MLV	> 1 µm	5-25
Vesícula multivesicular	MV	> 1 µm	Estructura multicompartimental

De acuerdo con una modalidad, el liposoma tiene un tamaño de partícula medio de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 micras, de 0,05 a aproximadamente 1 micras, de 0,05 a aproximadamente 0,5 micras, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5.0 micras, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3.0 micras, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2.0 micras, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,0 micras, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,5 micras, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,4 micras, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,3 micras, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,2 micras. En otra modalidad, el tamaño particular medio del liposoma es aproximadamente 1,0 micras o menos, aproximadamente 0,9 micras o menos, aproximadamente 0,8 micras o menos, aproximadamente 0,7 micras o menos, aproximadamente 0,6 micras o menos, aproximadamente 0,5 micras o menos, aproximadamente 0,4 micras o menos, aproximadamente 0,3 micras o menos, o aproximadamente 0,2 micras o menos.

De acuerdo con una modalidad, el componente lipídico de la presente descripción tiene la forma de una micela o una pluralidad de micelas. Muchos tensioactivos pueden ensamblarse en una solución a granel en agregados o micelas. La concentración a la que los tensioactivos comienzan a formar micelas se conoce como la "concentración micelar crítica" ("CMC"). El lípido en las composiciones proporcionadas en la presente descripción, en una modalidad, es un tensioactivo con una CMC extremadamente baja.

De acuerdo con otra modalidad, el antibiótico glucopeptídico estabilizado es atrapado por un clatrato lipídico. Un clatrato lipídico es una estructura tridimensional, similar a una jaula que emplea uno o más lípidos en donde la estructura atrapa un agente bioactivo. Tales clatratos se incluyen en el alcance de la presente invención.

De acuerdo con otra modalidad, el antibiótico glucopeptídico estabilizado es atrapado por un proliposoma o pluralidad de proliposomas. Los proliposomas son formulaciones que pueden convertirse en liposomas o complejos lipídicos al entrar en contacto con un líquido acuoso, e incluyen, por ejemplo, polvos secos. Puede ser necesaria la agitación u otra mezcla. Tales proliposomas se incluyen en el alcance de la presente invención.

Se conoce que la distribución tisular y la cinética de aclaramiento de los liposomas que contienen fármacos se ve afectado por la composición lipídica y la carga superficial (Juliano y Stamp, Biochem. Biophys. Res. Commun., 1975, 63: 651). Existe una serie de fosfolípidos sintéticos disponibles y usados en la preparación de liposomas. Los gangliósidos, una clase de esfingolípidos, a veces se incluyen en las formulaciones de liposomas para proporcionar una capa de grupos cargados en la superficie, que proporcionan liposomas que circulan más tiempo en el torrente sanguíneo. Tales formulaciones de liposomas que comprenden esfingolípidos se incluyen en el alcance de la presente descripción.

La composición de la presente descripción incluye uno o más antibióticos glucopeptídicos. Los antibióticos glucopeptídicos, que incluyen vancomicina y teicoplanina, son moléculas grandes y rígidas que inhiben una etapa tardía en la síntesis de peptidoglicanos de la pared celular bacteriana. Los glucopeptídicos se caracterizan por un núcleo peptídico de múltiples anillos que contiene seis enlaces peptídicos, un resto inusual de éter de trifenilo y azúcares unidos en varios sitios. Más de 30 antibióticos designados como pertenecientes a la clase de glucopeptídicos han sido informados. Entre los glucopeptídicos, la vancomicina y la teicoplanina se usan ampliamente y se recomiendan para el tratamiento de infecciones graves, especialmente las causadas por patógenos grampositivos resistentes a múltiples fármacos. La avoparcina glucopeptídica se introdujo como un promotor del crecimiento en la cría de animales en el pasado, y representa el reservorio principal para el tipo VanA de resistencia a la vancomicina en enterococos. Los derivados semisintéticos de la vancomicina y teicoplanina, lipoglicopéptidos, mostraron un espectro amplio de actividad contra las bacterias multirresistentes y parcialmente resistentes a la vancomicina (Reynolds P., Eur. J. Clin Microbiol Infect Dis, 1989, 8: 943-950; Renolds, 1989; Nordmann y otros, Curr. Opin. Microbiol., 2007, 10: 436-440).

Los antibióticos glucopeptídicos son activos contra los organismos grampositivos y algunos anaerobios. Las

principales indicaciones para los antibióticos glucopeptídicos son infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* que produce betalactamasa (para las cuales las penicilinas betalactamasas resistentes, las cefalosporinas y combinaciones de penicilinas con inhibidores de betalactamasas demostraron ser alternativas más seguras) y colitis causada por *Colistidium difficile*. La aparición y rápida propagación de cepas de *S. aureus* resistentes a la meticilina (MRSA), que fueron resistentes no solo a todos los betalactámicos, sino también a las principales clases de antibióticos, renovaron el interés en la vancomicina y empujaron a la teicoplanina, otro glucopeptido natural, hacia el mercado. La teicoplanina es comparable a la vancomicina en términos de actividad, pero presenta ventajas farmacocinéticas, como una vida media prolongada, que permite una administración diaria (van Bambeke F., Curr. Opin. Pharm., 4 (5): 471-478 ).

Antes de 1984, la clase de glucopeptidos incluía pocos miembros más allá de la vancomicina, teicoplanina, ristocetina y avoparcina. Con el reconocimiento de la amenaza que representa la resistencia a los antibióticos, la clase se expandió para incluir miles de compuestos naturales y semisintéticos. Los estudios estructurales de estos compuestos han aclarado el modo de acción biológico y han servido de base para predicciones razonables con respecto a las relaciones estructura-actividad.

Se han determinado las estructuras de cientos de glucopeptidos naturales y semisintéticos. Estas estructuras están altamente relacionadas y se encuentran dentro de los cinco subtipos estructurales, I-V. De los subtipos estructurales variables, las estructuras de tipo I contienen cadenas alifáticas, mientras que los tipos II, III y IV incluyen cadenas laterales aromáticas dentro de estos aminoácidos. A diferencia de los tipos I y II, los tipos III y IV contienen un sistema de anillo F-O-G adicional. Los compuestos de tipo IV tienen, además, una larga cadena de ácidos grasos unida al resto de azúcar. Las estructuras de tipo V, tales como la complestatina, la cloropectina I y la kistamincina A y B, contienen el resto de triptófano característico unido al aminoácido central. Las estructuras de los subtipos se conocen en la técnica y se describen en Nicolaou y otros (Angew. Chem. Int. Ed., 1999, 38: 2096-2152). Los compuestos de cada uno de los subtipos estructurales mencionados anteriormente se pueden usar en las composiciones descritas en la presente descripción.

Los estudios bioquímicos del modo de acción de los antibióticos glucopeptídicos indican que estas sustancias inhiben la síntesis de peptidoglicanos de la pared celular. El tratamiento de bacterias intactas con vancomicina a concentraciones cercanas a la concentración mínima inhibitoria (MIC) resulta en la acumulación de precursores de la pared localizados citoplásmicamente (Reynolds y otros, Biochimica et Biophysica Acta, 1961, 52: 403-405; Jordania. Biochemical and Biophysical Research Communications, 1961, 6: 167-170), lo que sugiere que los glucopeptídicos interfieren con una etapa tardía en el ensamblaje del peptidoglicano. La vancomicina y otros glucopeptidos no pueden penetrar en la membrana citoplásmica (Perkins y otros, Biochemical Journal, 1970, 116: 83-92) y, por lo tanto, la reacción crítica de transglicosilación es la primera en ser inhibida (Jordan y Reynolds: Vancomycin. Corcoran, JW, Hahn, FE (ed.): Antibiotics, volumen III. Mechanism of action of antimicrobial and antitumor agents. Springer-Verlag, Berlín, 1974, 704-718). La inhibición de esta reacción resulta en la acumulación de intermedios lipídicos en la vía biosintética y de UDP-MurNAc-pentapéptido en el citoplasma.

Los antibióticos glucopeptídicos tienden a ser inestables en solución, lo que resulta en una pérdida de actividad. La estabilidad de los glucopeptídicos se puede mejorar mediante el uso de uno de los dos péptidos Ac-D-Ala-D-Ala y Di-Ac-L-Lys-D-Ala-D-Ala (Harris y otros, 1985, J. Antibiot, 38 (1): 51-7). Sin embargo, existe la necesidad de una mayor mejora en la estabilidad de los antibióticos glucopeptídicos, preferentemente de una manera rentable. Inesperadamente, las composiciones de la presente invención, que comprenden un antibiótico glucopeptídico, un aminoácido o un derivado del mismo, y un componente lipídico, mostraron una estabilidad superior en comparación con las composiciones de antibiótico glucopeptídico que no están basadas en lípidos y/o no comprenden un aminoácido o derivado del mismo.

Un número representativo de glucopeptidos que se pueden usar en las composiciones de la presente invención se proporcionan en la Tabla 2. Los complejos de antibióticos se enumeran en orden alfabético junto con el organismo que produce el tipo de estructura. Estos metabolitos se elaboran por un grupo diverso de actinomicetos que varían desde las especies de *Streptomyces* más prevalentes hasta los géneros relativamente raros de *Streptosporangium* y *Saccharomonospora*. Los *Actionplanes* y *Amycolatopsis* menos comunes representan casi la mitad de los organismos productores (Nagarajan, R., Glycopeptide Antibiotics, CRC Press, 1994).

Tabla 2. Antibióticos Glucopeptídicos y Organismos que lo Producen.

Antibiótico	Tipo	Organismo que lo produce
A477	ND	<i>Actinoplanes sp.</i> NRRL 3884
A35512	III	<i>Streptomyces candidus</i> NRRL 8156
A40926	IV	<i>Actinomadura sp.</i> ATTC39727
A41030	III	<i>Streptomyces virginiae</i> NRRL 15156
A42867	I	<i>Nocardia sp.</i> ATTC 53492

	A47934	III	<i>Streptomyces toyocaensis</i> NRRL 15009
	A80407	III	<i>Kibdelosporangium philippinensis</i> NRRL 18198 o NRRL 18199
5	A82846	I	<i>Amycolatopsis orientalis</i> NRRL 18100
	A83850	I	<i>Amycolatopsis albus</i> NRRL 18522
	A84575	I	<i>Streptosporangium carneum</i> NRRL 18437, 18505
	AB-65	ND	<i>Saccharomonospora viride</i> T-80 FERM-P 2389
10	Actaplanina	III	<i>Actinoplanes missouriensis</i> ATCC 23342
	Actinoidina	II	<i>Proactinomyces actinoides</i>
	Ardacina	IV	<i>Kibdelosporangium aridum</i> ATCC 39323
	Un voparcina	II	<i>Streptomyces candidus</i> NRRL 3218
15	Azureomicina	ND	<i>Pseudonocardia azurea</i> NRRL11412
	Cloroorienticina	I	<i>Amycolatopsis orientalis</i> PA-45052
	Cloropolisporina	II	<i>Micropolyspora</i> sp. FERM BP-538
	Decaplanina	I	<i>Kibdelosporangium deccaensis</i> DSM 4763
20	N-desmetilvancomicina	I	<i>Amycolatopsis orientalis</i> NRRL 15252
	Eremomicina	I	<i>Actinomyces</i> sp. INA 238
	Galacardina	II	<i>Actinomyces cepa</i> SANK 64289 FERM P-10940
	Helvecardin	II	<i>Pseudonocardia compacta</i> subesp. helvetica
25	Izupeptina	ND	<i>Nocardia</i> AM-5289 FERM P-8656
	Kibdelina	IV	<i>Kibdelosporangium aridum</i> ATCC 39922
	LL-AM374	ND	<i>Streptomyces eburosporeus</i> NRRL 3582
	Manopeptina	ND	<i>Streptomyces platenis</i> FS-351
30	MM45289	I	<i>Amycolatopsis orientalis</i> NCIB12531
	MM47761	I	<i>Amycolatopsis orientalis</i> NCIB 12608
	MM47766	II	<i>Amycolatopsis orientalis</i> NCBI 40011
	MM55266	IV	<i>Amycolatopsis</i> sp. NCIB 40089
35	MM55270	ND	<i>Amycolatopsis</i> sp. NCIB 40086
	OA-7653	I	<i>Streptomyces hygromscopicus</i> ATCC 31613
	Orienticina	I	<i>Nocardia orientalis</i> FERM BP-1230
	Parvodicina	IV	<i>Actinomadura parvosata</i> ATCC 532463
40	Ristocetina	III	<i>Amycolatopsis orientalis</i> subesp. lurida NRRL 2430
	Ristomicina	III	<i>Proactinomyces fructiferi</i>
	Sinmonicina	II	<i>Synnemomyces mamnoorii</i> ATCC 53296
45	Teicoplanina	IV	<i>Actinoplanes teichomyceticus</i> ATCC 31121
	UK-68597	III	<i>Actinoplanos</i> ATCC 53533
	UK-69542	III	<i>Saccharothrix aerocolonigenes</i>
	UK-72051	I	<i>Amycolatopsis orientalis</i>
50	Vancomicina	I	<i>Amycolatopsis orientalis</i> NRRL 2450

De acuerdo con otra modalidad, el antibiótico glucopeptídico usado en la composición de la presente descripción incluye, entre otros, A477, A35512, A40926, A41030, A42867, A47934, A80407, A82846, A83850, A84575, AB-65, Actaplanina, Actinoidina, Ardacina, Avoparcina, Azureomicina, Cloroorienticina Cloropolisporina, N-desmetilvancomicina, Eremomicina, Galacardina, Helvecardina Izupeptina, Kibdelina, LL-AM374, Manopeptina, MM45289, MM47761, MM47766, MM55266, MM55270, OA-7653, Orienticina, Parvodicina, Ristocetina, Ristomicina, Sinmonicina, Teicoplanina, UK-68597, UK-69542, UK-72051, vancomicina, y una mezcla de estos.

De acuerdo con una modalidad, el antibiótico glucopeptídico de la presente invención es vancomicina. La vancomicina es un antibiótico bactericida de glucopeptídico anfótero soluble en agua que inhibe la biosíntesis de mucopéptidos en bacterianos grampositivos. Consiste en una estructura central tricíclica no ribosomal heptapeptídica a la que se une una unidad de disacárido que consiste en el azúcar aminodesoxi, vancosamina y D-glucosa (Figura 1). Este antibiótico natural de -1450 Dalton se obtiene de *Streptomyces orientalis* (también conocido como *Nocardia orientalis* o *Amycolatopsis orientalis*). La vancomicina tiene un grupo carboxilo con pKa 2,18 y dos grupos amino: amina primaria con pKa 7,75 y amina secundaria con pKa 8,89. A pH fisiológico, la vancomicina tiene una carga neta positiva.

Aunque se ha informado que la vancomicina es bactericida, no es necesariamente el caso de que las bacterias mueran. Sin desear limitarse a la teoría, las bacterias no pueden crecer debido a la saturación de los puntos de crecimiento disponibles del peptidoglucano. La naturaleza no covalente de la unión de la vancomicina a los sitios dianas importantes se indica por la facilidad con la que se puede invertir la inhibición del crecimiento bacteriano o la síntesis de peptidoglucanos. Dicha inversión se ha logrado mediante la adición al medio de crecimiento o incubación de un péptido adecuado que compite efectivamente con los péptidos naturales de la pared en los puntos de crecimiento para el glucopéptido disponible (Nieto, M. y otros, *Biochemical Journal*, 1972, 126: 139- 149).

Los estudios han demostrado que la vancomicina se une de forma reversible al fragmento L-Lys-D-Ala-D-Ala del monómero de peptidoglucano. Esta interacción reversible, no covalente, inhibe la transglucosidación y la transpeptidación. La inhibición de estos procesos conduce al colapso del peptidoglucano al cambiar de manera decisiva su equilibrio dinámico hacia el desensamble, lo que precipita la lisis celular y la muerte bacteriana.

La fuerte unión de la vancomicina a L-Lys-D-Ala-D-Ala es una consecuencia de cinco enlaces de hidrógeno bien definidos. En las bacterias grampositivas, los antibióticos glucopeptídicos difunden fácilmente a través de la capa de peptidoglucano y alcanzan el espacio periplasmático donde tiene lugar la polimerización del peptidoglucano. Al atrapar las colas de los monómeros de L-Lys-D-Ala-D-Ala, el antibiótico se posiciona por sí mismo para inhibir que la transglucosidasa se una al carbohidrato.

Debido a la naturaleza del proceso de fabricación de la vancomicina, la materia prima generalmente contiene varias impurezas. Además, la vancomicina no es muy estable en solución y se degrada a varios productos, conocidos como degradantes del producto. Se cree que el principal producto de degradación de la vancomicina es el producto de degradación cristalino uno (CDP-I), y resulta de la desamidación de un residuo de asparagina. Los cambios estructurales durante la degradación de la vancomicina a CDP-I se muestran en la Figura 2. El CDP-I tiene una solubilidad acuosa limitada y existe en dos formas isoméricas a menudo denominadas CDP-I-m (menor) y CDP-I-M (mayor). Estos son los atropisómeros que involucran diferentes orientaciones del anillo aromático sustituido con Cl del residuo 2. Se cree que el orden de la formación de CDP es: intermedio vancomicina succinimida CDP-I-m (Harris, C. y otros, 1983, *Revista de la American Chemical Society*, 105 (23): 6915-6922). En equilibrio, la relación de las dos formas en solución es aproximadamente 1:2 y el tiempo de equilibrio es de 24 horas a pH 6,5 a 25 °C. CDP-I se puede convertir adicionalmente en clorhidrato cristalino CDP-II al incubarlo con HCl 0,6 N (Marshall, 1965, *J. Med Chem*, 8: 18-22). CDP-II parece no formarse en cantidades medibles bajo condiciones normales.

De acuerdo con una modalidad, el antibiótico glucopeptídico de la presente descripción es oritavancina (LY333328). La oritavancina se obtiene por alquilación reductora con 4' cloro-bifenilcarboxaldehído del glucopéptido natural cloroeremomicina, que difiere de la vancomicina por la adición de un azúcar 4-epi-vancosamina y la sustitución de la vancosamina por una 4-epivancosamina (Cooper, R y otros, *J Antibiot (Tokio)* 1996, 49: 575 -581). La estructura de oritavancina se muestra en la Figura 3. Aunque la oritavancina presenta un espectro general de actividad comparable al de la vancomicina, ofrece ventajas considerables en términos de actividad intrínseca (especialmente contra los estreptococos) y permanece insensible a los mecanismos de resistencia desarrollados por estafilococos y enterococos. Debido a que la afinidad de unión de la vancomicina y oritavancina por D-Ala-D-Ala y D-Ala-D-Lac libres son del mismo orden de magnitud, la diferencia en su actividad se ha atribuido a las interacciones cooperativas que pueden ocurrir entre el fármaco y ambos tipos de precursores in situ. El estudio anterior sugirió que el efecto es posiblemente causado por una capacidad mucho más fuerte para dimerizar y al anclaje en la membrana citosólica de la cadena lateral de clorobifenilo (Allen, y otros, *FEMS Microbiol Rev*, 2003, 26: 511-532).

La eficacia de la oritavancina se ha demostrado en modelos animales de meningitis causada por neumococos susceptibles o resistentes a las p-lactamas (aunque la concentración en el líquido cefalorraquídeo es solo del 5 % del nivel sérico) (Gerber y otros, *Antimicrob Agents Chemother*, 2001, 45: 2169-2172; Cabellos y otros, *Antimicrob Agents Chemother*, 2003, 47: 1907-1911); en modelos de infección central asociada a catéter venoso por *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina (Rupp y otros, *J Antimicrob Chemother* 2001, 47: 705-707; y en modelos de endocarditis causada por *Enterococcus faecalis* susceptible o resistente a la vancomicina (Lefort y otros, *Antimicrob Agents Chemother*, 2000, 44: 3017-3021). Los estudios de farmacodinámica en un modelo neutropénico de muslo de ratón con infección por *S. aureus* sugirieron que el parámetro que mejor predice la eficacia de la oritavancina es la relación entre la concentración  $C_{m\acute{a}x}$  libre y la concentración mínima inhibitoria (MIC) del organismo patógeno ( $C_{m\acute{a}x}$  libre/MIC) (Boylan, C. y otros, *Antimicrob Agents Chemother*, 2003, 47: 1700-1706).

Las características farmacodinámicas favorables adicionales incluyen efectos posteriores a los antibióticos prolongados y sinergia con  $\beta$ -lactamas o aminoglucósidos (Lefort y otros, *Antimicrob Agents Chemother*, 2000, 44: 3017-3021, Baltch y otros, *Antimicrob Agents Chemother* 1998, 42: 2564 -2568).

En consecuencia, la oritavancina se puede clasificar como un antibiótico bactericida altamente dependiente de la concentración con efectos persistentes prolongados, de la misma manera que los aminoglucósidos y, en cierta medida, las quinolonas (Craig, *Infect Dis Clin North Am*, 2003, 17: 479-501). Este perfil farmacodinámico contrasta con el de los glucopeptidos convencionales, cuya eficacia se basa principalmente en la relación área bajo la curva/MIC, porque muestran actividad dependiente del tiempo y efectos persistentes (Craig, *Infect Dis Clin North Am*, 2003, 17: 479-501).

Una propiedad farmacocinética de la oritavancina es su retención prolongada en el organismo, que la destina a un esquema de administración de una vez al día. La vida media terminal excepcionalmente larga sugiere la existencia de sitios de almacenamiento dentro del organismo. Los estudios en macrófagos cultivados indicaron que el fármaco se acumula lentamente (por un proceso endocítico) pero de manera importante en los lisosomas, de los cuales su eflujo es extremadamente lento. Esto explica por qué es bactericida contra las formas intracelulares de infecciones por *Staphylococcus* o *Enterococcus*, pero no contra bacterias citosólicas tal como *Listeria monocytogenes* (Al Nawas y otros, Infection 2000, 28: 214-218, Seral y otros, Antimicrob Agents Chemother, 2003, 47: 2283-2292v). Corroborando estos datos, un estudio reciente en voluntarios demostró que la oritavancina alcanza altas concentraciones no solo en el fluido del revestimiento epitelial sino también en los macrófagos alveolares (Rodvold y otros, Clin Microbiol Infect 2004).

De acuerdo con una modalidad, el antibiótico glucopeptídico de la presente descripción es telavancina (TD-6424). La telavancina es un derivado semisintético de la vancomicina, que posee una cadena lateral hidrofóbica en el azúcar vancosamina (decilaminoetilo) y un sustituyente aminometilo (fosfonometil) en el núcleo peptídico cíclico (figura 3; van Bambeke, F., Curr. Opin. Pharm., 4 (5): 471-478; Judice, J. y otros, Bioorg Med Chem Lett 2003, 13: 4165-4168). La longitud de la cadena lateral hidrofóbica se eligió para alcanzar un compromiso entre la actividad optimizada contra MRSA (8-10 carbonos) y enterococos VanA (12-16 carbonos). Los estudios farmacológicos sugieren que la actividad mejorada de la telavancina en *S. pneumoniae*, *S. aureus* (en menor medida) y estafilococos o enterococos que albergan el grupo de genes *vanA* resulta de un complejo mecanismo de acción que, sobre la base de los datos obtenidos con análogos cercanos, implica una perturbación de la síntesis de lípidos y posiblemente la ruptura de la membrana.

El sustituyente polar introducido en el resto de resorcinol mejora la distribución de la molécula en el cuerpo y contrarresta el efecto prolongador de la cadena lateral lipofílica en la vida media, que ahora es de aproximadamente 7 horas y aún es compatible con una administración de una vez al día. Las propiedades farmacodinámicas incluyen un efecto posterior al antibiótico prolongado y una actividad bactericida dependiente de la concentración; por lo tanto, se propondría calcular el punto de corte farmacodinámico sobre la base de la relación  $C_{\text{máx}}$  libre/MIC, como se hizo para la oritavancina.

De acuerdo con una modalidad, el antibiótico glucopeptídico de la presente descripción es dalbavancina (BI 397). La dalbavancina es un derivado semisintético de A40926, un glucopéptido con una estructura relacionada con la de teicoplanina (figura 3; Malabarba y otros, Curr Med Chem 2001, 8: 1759-1773, Malabarba y otros, J Antibiot (Tokio) 1994, 47: 1493-15 06).

Al igual que la oritavancina y la telavancina, la dalbavancina es más activa contra *S. pneumoniae* que los glucopéptidos convencionales, y su actividad contra *S. aureus* también está mejorada sustancialmente, lo que no se observó con los derivados semisintéticos de la vancomicina. Sin embargo, los estudios han demostrado que no es más activo que la teicoplanina contra los enterococos que albergan el fenotipo VanA de resistencia a los glucopeptídicos. La dalbavancina también se caracteriza por un marcado carácter bactericida y un sinergismo con la penicilina. El punto de corte farmacodinámico calculado (como para los otros glucopeptídicos bactericidas) sobre la base de la relación  $C_{\text{máx}}$  libre/MIC es del mismo orden de magnitud. Los parámetros farmacocinéticos y los puntos de corte farmacodinámicos para los glucopéptidos a dosis pertinentes para su uso en humanos (o las dosis previstas para moléculas en desarrollo) se muestran en la Tabla 3. La dalbavancina mostró una vida media tan prolongada que su concentración plasmática supera la concentración mínima bactericida de los organismos diana, incluso una semana después de la administración de una dosis única de 1000 mg; los niveles libres, sin embargo, están cerca de las MIC en estas condiciones (Steiert, M. y otros, Curr Opin Investig Drugs 2002, 3: 229-233). Estos resultados indican que una dosis única de dalbavancina reduce significativamente la carga bacteriana en modelos animales de infección con bolsa de granuloma por MRSA (Jabes y otros, Antimicrob Agents Chemother 2004,48: 1118-1123), endocarditis por estafilococos susceptibles o intermedios a la vancomicina (Lefort y otros, Antimicrob Agents Chemother 2004, 48: 1061-1064), o neumonía por neumococos resistentes a la penicilina (Candiani y otros, 41.a Conferencia Interscience sobre Agentes Antimicrobianos y Quimioterapia 2001, Chicago, IL [Resumen 989]).

Tabla 3. Parámetros farmacocinéticos y puntos de corte farmacodinámicos para los glucopéptidos (van Bambeke, Curr. Opin. Pharm., 2004, 4: 471-78)

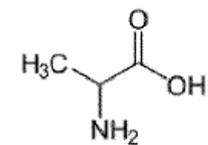
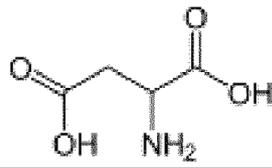
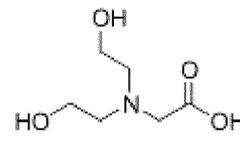
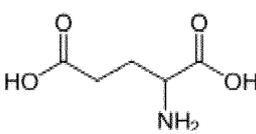
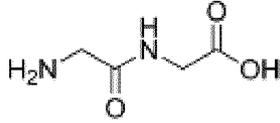
Parámetro (unidades)	Glucopéptido y dosificación				
	Vancomicina (15 mg/kg)	Oritavancina (3 mg/kg)	Telavancina (7,5 mg/kg)	Teicoplanina (6 mg/kg)	Dalbavancina (15 mg/kg)
$C_{\text{máx}}$ (mg/l)	20-50	31	89	43	312
$V_d$ (L/kg)	0,3		0,1	0,9-1,6	0,11
Unión de la proteína (%)	10-55	90	90-93	90	98
Vida media terminal (h)	4-8	360	7	83-168	149

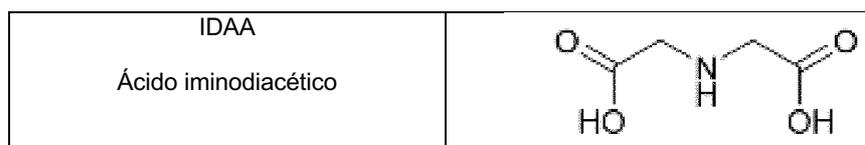
AUC (mg.h/L)	260	152	600	550	27103
Punto de corte de PD basado en la relación (AUC libre)/MIC	2 (15 mg/kg dos veces al día)	0,1 (3 mg/kg) 0,3 (10 mg/kg)	0.5	0,4 (6 mg/kg),	4
Punto de corte de PD basado en la relación (C <sub>máx</sub> )libre/MIC		0,3 (3 mg/kg) 1 (10 mg/kg)	1		0.6

De acuerdo con una modalidad, el antibiótico glucopeptídico si la presente invención se conjuga con un aminoácido o un derivado del mismo. En una modalidad adicional, la conjugación de los glucopeptidos es al extremo N o al extremo C del aminoácido o derivado del mismo. En otra modalidad, el antibiótico glucopeptídico se conjuga con la cadena lateral del aminoácido.

En una modalidad, la conjugación del aminoácido o derivado del mismo al antibiótico glucopeptídico forma un complejo de antibiótico glucopeptídico-aminoácido estabilizado. En una modalidad, el complejo antibiótico glucopeptídico-aminoácido se asocia con un lípido. Por ejemplo, en una modalidad, el lípido se conjuga (por ejemplo, se une) al complejo de antibiótico glucopeptídico-aminoácido. En una modalidad, el complejo de antibiótico glucopeptídico-aminoácido está atrapado por el componente lipídico, por ejemplo, donde el lípido tiene forma de un liposoma o pluralidad de liposomas.

En una modalidad, la composición de antibiótico glucopeptídico estabilizada de la invención descrita incluye un aminoácido o un derivado del mismo. En una modalidad, el aminoácido o derivado del mismo se selecciona del grupo que consiste en alanina (ALA), D-alanina (D-ALA), alanina-alanina (ALA-ALA), beta-alanina (bALA), ácido 3-aminobutanoico (3-ABA), ácido gamma-aminobutírico (GABA), ácido glutámico (GLU), ácido D-glutámico (D-GLU), glicina (GLY), glicilglicina (GLY-GLY), ácido aspártico (ASP), ácido D-aspártico (D-ASP), bicina, tricina, sarcosina, ácido iminodiacético (IDAA), y sus combinaciones. Las estructuras de los aminoácidos ilustrativos o derivados de los mismos útiles en la invención se muestran a continuación en la Tabla 4

Tabla 4. Estructura de los aminoácidos ilustrativos y sus derivados.	
Aminoácido/Derivado de aminoácido	Estructura
D-ALA	
D-Alanina	
ASP Ácido aspártico	
Bicina	
D-GLU Ácido D-glutámico	
GLY-GLY Glicilglicina	



5

De acuerdo con una modalidad, la composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada mantiene al menos el 98,0 % de su actividad biológica original durante al menos 200 días a 4 °C. De acuerdo con otra modalidad, la composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada mantiene al menos el 98,5 % de su actividad biológica original durante al menos 150 días a 4 °C. De acuerdo con otra modalidad, la composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada mantiene al menos el 99,0 % de su actividad biológica original durante al menos 100 días a 4 °C. De acuerdo con otra modalidad, la composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada mantiene al menos el 99,5 % de su actividad biológica original durante al menos 50 días a 4 °C. De acuerdo con otra modalidad, la composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada mantiene al menos el 99,9 % de su actividad biológica original durante al menos dos semanas a 4 °C.

De acuerdo con otra modalidad, la composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada mantiene al menos el 80 % de su actividad biológica original durante al menos 200 días a temperatura ambiente (RT).

De acuerdo con una modalidad, la composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada de la presente invención produce degradantes del producto cristalinos a una velocidad menor que 0,05 % en peso por semana a 4 °C. De acuerdo con una modalidad adicional, la composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada produce degradantes del producto a una velocidad menor que 0,04 % en peso por semana a 4 °C. De acuerdo con una modalidad adicional, la composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada produce degradantes del producto a una velocidad menor que 0,03 % en peso por semana a 4 °C. De acuerdo con una modalidad adicional, la composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada produce degradantes del producto a una velocidad menor que 0,02 % en peso por semana a 4 °C. De acuerdo con una modalidad adicional, la composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada produce degradantes del producto a una velocidad menor que 0,01 % en peso por semana a 4 °C. En una modalidad, los degradantes del producto producidos a 4 °C son productos de degradación cristalinos (es decir, CDP-I-m más CDP-I-M)

De acuerdo con una modalidad, la composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada de la presente descripción produce degradantes del producto a una velocidad menor que aproximadamente 0,5 % en peso por semana a temperatura ambiente. De acuerdo con una modalidad adicional, la composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada de la presente descripción produce degradantes del producto a una velocidad menor que aproximadamente 0,4 % en peso por semana a temperatura ambiente. De acuerdo con una modalidad adicional, la composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada de la presente descripción produce degradantes del producto a una velocidad menor que aproximadamente 0,3 % en peso por semana a temperatura ambiente. De acuerdo con una modalidad adicional más, la composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada de la presente descripción produce degradantes del producto a una velocidad menor que aproximadamente 0,2 % en peso por semana a temperatura ambiente. En una modalidad, los degradantes del producto producidos a temperatura ambiente son productos de degradación cristalinos (es decir, CDP-I-m más CDP-I-M)

En una modalidad, la composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos que comprende un componente lipídico, un componente antibiótico glucopeptídico y un aminoácido o derivado del mismo es al menos 44 % más estable que un antibiótico glucopeptídico basado en lípidos que no comprende un aminoácido o derivado del mismo. En una modalidad adicional, la composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada que comprende un componente lipídico, un componente de antibiótico glucopeptídico y un aminoácido o derivado del mismo es al menos 55 % más estable que un antibiótico glucopeptídico basado en lípidos que no comprende un aminoácido o derivado del mismo. En una modalidad adicional, la composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada que comprende un componente lipídico, un componente de antibiótico glucopeptídico y un aminoácido o derivado del mismo es al menos 66 % más estable que un antibiótico glucopeptídico basado en lípidos que no comprende un aminoácido o derivado del mismo. En una modalidad adicional, la composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada que comprende un componente lipídico, un componente de antibiótico glucopeptídico y un aminoácido o derivado del mismo es al menos 77 % más estable que un antibiótico glucopeptídico basado en lípidos que no comprende un aminoácido o derivado del mismo. En una modalidad adicional, la composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada que comprende un componente lipídico, un componente de antibiótico glucopeptídico y un aminoácido o derivado del mismo es al menos 88 % más estable que un antibiótico glucopeptídico basado en lípidos que no comprende un aminoácido o derivado del mismo.

65



presente descripción comprende una dispersión acuosa de liposomas. La formulación puede contener excipientes lipídicos para formar los liposomas, y sales/tampones para proporcionar la osmolaridad y el pH apropiados. La formulación puede comprender un excipiente farmacéutico. El excipiente farmacéutico puede ser un líquido, diluyente, solvente o material de encapsulación, involucrado en portar o transportar cualquier composición o componente de la misma del sujeto desde un órgano, o porción del cuerpo, a otro órgano, o porción del cuerpo. Cada excipiente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con la composición del sujeto y sus componentes y no ser perjudicial para el paciente. Los excipientes adecuados incluyen trehalosa, rafinosa, manitol, sacarosa, leucina, trileucina y cloruro de calcio. Los ejemplos de excipientes adecuados incluyen: (1) azúcares, tales como lactosa, y glucosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de papa; (3) celulosa, y sus derivados, tales como carboximetil celulosa de sodio, etil celulosa y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorio; (9) aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles, tales como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como etil oleato y etil laurato; (13) agar; (14) agentes tampones, tales como hidróxido magnésico e hidróxido aluminico; (15) ácido algínico; (16) agua libre de pirógeno; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) etil alcohol; (20) soluciones tampón de fosfato; y (21) otras sustancias no tóxicas compatibles empleadas en las formulaciones farmacéuticas.

Las formulaciones representativas de antibióticos glucopeptídicos basadas en lípidos se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5. Componentes representativos de la formulación		
Glucopéptido	Componente lipídico	Aminoácido
Vancomicina	DPPC	Bicina
Vancomicina	DPPC	GLU
Vancomicina	DPPC	GLY-GLY
Vancomicina	DPPC	IDAA
Vancomicina	DPPC	ASP
Vancomicina	DPPC	D-ALA
Vancomicina	DPPC + Colesterol	Bicina
Vancomicina	DPPC + Colesterol	GLU
Vancomicina	DPPC + Colesterol	GLY-GLY
Vancomicina	DPPC + Colesterol	IDAA
Vancomicina	DPPC + Colesterol	ASP
Vancomicina	DPPC + Colesterol	D-ALA
Vancomicina	DPPG	Bicina
Vancomicina	DPPG	GLU
Vancomicina	DPPG	GLY-GLY
Vancomicina	DPPG	IDAA
Vancomicina	DPPG	ASP
Vancomicina	DPPG	D-ALA
Vancomicina	DPPG + Colesterol	Bicina
Vancomicina	DPPG + Colesterol	GLU
Vancomicina	DPPG + Colesterol	GLY-GLY
Vancomicina	DPPG	IDAA
Vancomicina	DPPG	ASP
Vancomicina	DPPG	D-ALA
Vancomicina	DPPG + Colesterol	Bicina
Vancomicina	DPPG + Colesterol	GLU

5	Vancomicina	DPPG + Colesterol	GLY-GLY
	Vancomicina	DPPG + Colesterol	IDAA
	Vancomicina	DPPG + Colesterol	ASP
	Vancomicina	DPPG + Colesterol	D-ALA
10	Vancomicina	DPPC + DPPG + Colesterol	Bicina
	Vancomicina	DPPC + DPPG + Colesterol	GLU
15	Vancomicina	DPPC + DPPG + Colesterol	GLY-GLY
	Vancomicina	DPPC + DPPG + Colesterol	IDAA
20	Vancomicina	DPPC + DPPG + Colesterol	ASP
	Vancomicina	DPPC + DPPG + Colesterol	D-ALA
	Vancomicina	POPC	Bicina
25	Vancomicina	POPC	GLU
	Vancomicina	POPC	GLY-GLY
	Vancomicina	POPC	IDAA
30	Vancomicina	POPC	ASP
	Vancomicina	POPC	D-ALA

En una modalidad, la presente invención proporciona una composición de glucopéptidos estabilizada que comprende un componente lipídico, un antibiótico glucopeptídico y un aminoácido o derivado del mismo. En una modalidad de la presente descripción, la relación molar de lípido a glucopéptido es 10:1 o menos, 9:1 o menos, 8:1 o menos, 7:1 o menos, 6:1 o menos, 5:1 o menos, 4:1 o menos, 3:1 o menos, 2:1 o menos, 1:1 o menos, 0,75:1 o menos o 0,5:1 o menos. En otra modalidad, la relación molar de lípido a glucopéptido es aproximadamente 1:1, aproximadamente 2:1, aproximadamente 3:1, aproximadamente 4:1 o aproximadamente 5:1.

En una modalidad, la presente descripción se refiere a una composición de antibiótico glucopeptídico-lípido estabilizada que comprende un componente lipídico, un antibiótico glucopeptídico y un aminoácido o derivado del mismo, en donde la relación en peso del componente lipídico total al antibiótico glucopeptídico es de aproximadamente 0,1:1 a aproximadamente 5:1. En una modalidad adicional, la relación en peso del componente lipídico al antibiótico glucopeptídico es aproximadamente 3:1 o menos. En una modalidad adicional, la relación en peso del componente lipídico al antibiótico glucopeptídico es aproximadamente 1:1 o menos. En otra modalidad, la relación en peso del componente lipídico al antibiótico glucopeptídico es menor que 1:1.

Se entiende que para los intervalos de valores proporcionados anteriormente, cada valor del intervalo, hasta la décima parte de la unidad del límite menor que menos que el contexto dicte claramente otra cosa, entre el límite superior e inferior de ese intervalo y cualquier otro valor del intervalo o declarado en ese intervalo establecido es abarcado por la invención. Dentro de la invención se abarca, además, los límites más altos y más bajo de esos intervalos más pequeños que pueden incluirse independientemente en los intervalos más pequeños, sujeto a cualquier límite excluido específicamente en el intervalo indicado. Donde el intervalo indicado incluye uno o ambos límites, los intervalos que excluyen cualquiera de ambos límites incluidos, se incluyen, además, en la invención.

Las formulaciones representativas de antibióticos glucopeptídicos basadas en lípidos con relaciones ilustrativas de lípidos a glucopéptidos se muestran en la Tabla 6

Antibiótico glucopeptídico	Componente lipídico	Aminoácido	Lípido: glucopéptido
Vancomicina	DPPC	Bicina	5:1
Vancomicina	DPPC	GLU	5:1

ES 2 743 039 T3

Vancomicina	DPPC	GLY-GLY	5:1
Vancomicina	DPPC	IDAA	5:1
Vancomicina	DPPC	ASP	5:1
Vancomicina	DPPC	D-ALA	5:1
Vancomicina	DPPC + Colesterol	Bicina	5:1
Vancomicina	DPPC + Colesterol	GLU	5:1
Vancomicina	DPPC + Colesterol	GLY-GLY	5:1
Vancomicina	DPPC + Colesterol	IDAA	5:1
Vancomicina	DPPC + Colesterol	ASP	5:1
Vancomicina	DPPC + Colesterol	D-ALA	5:1
Vancomicina	DPPG	Bicina	5:1
Vancomicina	DPPG	GLU	5:1
Vancomicina	DPPG	GLY-GLY	5:1
Vancomicina	DPPG	IDAA	5:1
Vancomicina	DPPG	ASP	5:1
Vancomicina	DPPG	D-ALA	5:1
Vancomicina	DPPG + Colesterol	Bicina	5:1
Vancomicina	DPPG + Colesterol	GLU	5:1
Vancomicina	DPPG + Colesterol	GLY-GLY	5:1
Vancomicina	DPPG + Colesterol	IDAA	5:1
Vancomicina	DPPG + Colesterol	ASP	5:1
Vancomicina	DPPG + Colesterol	D-ALA	5:1
Vancomicina	DPPC + DPPG + Colesterol	Bicina	5:1
Vancomicina	DPPC + DPPG + Colesterol	GLU	5:1
Vancomicina	DPPC + DPPG + Colesterol	GLY-GLY	5:1
Vancomicina	DPPC + DPPG + Colesterol	IDAA	5:1
Vancomicina	DPPC + DPPG + Colesterol	ASP	5:1
Vancomicina	DPPC + DPPG + Colesterol	D-ALA	5:1
Vancomicina	POPC	Bicina	5:1
Vancomicina	POPC	GLU	5:1
Vancomicina	POPC	GLY-GLY	5:1
Vancomicina	POPC	IDAA	5:1
Vancomicina	POPC	ASP	5:1
Vancomicina	POPC	D-ALA	5:1
Vancomicina	DPPC	Bicina	3:1
Vancomicina	DPPC	GLU	3:1
Vancomicina	DPPC	GLY-GLY	3:1
Vancomicina	DPPC	IDAA	3:1
Vancomicina	DPPC	ASP	3:1
Vancomicina	DPPC	D-ALA	3:1

ES 2 743 039 T3

Vancomicina	DPPC + Colesterol	Bicina	3:1
Vancomicina	DPPC + Colesterol	GLU	3:1
Vancomicina	DPPC + Colesterol	GLY-GLY	3:1
Vancomicina	DPPC + Colesterol	IDAA	3:1
Vancomicina	DPPC + Colesterol	ASP	3:1
Vancomicina	DPPC + Colesterol	D-ALA	3:1
Vancomicina	DPPG	Bicina	3:1
Vancomicina	DPPG	GLU	3:1
Vancomicina	DPPG	GLY-GLY	3:1
Vancomicina	DPPG	IDAA	3:1
Vancomicina	DPPG	ASP	3:1
Vancomicina	DPPG	D-ALA	3:1
Vancomicina	DPPG + Colesterol	Bicina	3:1
Vancomicina	DPPG + Colesterol	GLU	3:1
Vancomicina	DPPG + Colesterol	GLY-GLY	3:1
Vancomicina	DPPG + Colesterol	IDAA	3:1
Vancomicina	DPPG + Colesterol	ASP	3:1
Vancomicina	DPPG + Colesterol	D-ALA	3:1
Vancomicina	DPPC + DPPG + Colesterol	Bicina	3:1
Vancomicina	DPPC + DPPG + Colesterol	GLU	3:1
Vancomicina	DPPC + DPPG + Colesterol	GLY-GLY	3:1
Vancomicina	DPPC + DPPG + Colesterol	IDAA	3:1
Vancomicina	DPPC + DPPG + Colesterol	ASP	3:1
Vancomicina	DPPC + DPPG + Colesterol	D-ALA	3:1
Vancomicina	POPC	Bicina	3:1
Vancomicina	POPC	GLU	3:1
Vancomicina	POPC	GLY-GLY	3:1
Vancomicina	POPC	IDAA	3:1
Vancomicina	POPC	ASP	3:1
Vancomicina	POPC	D-ALA	3:1
Vancomicina	DPPC	Bicina	2:1
Vancomicina	DPPC	GLU	2:1
Vancomicina	DPPC	GLY-GLY	2:1
Vancomicina	DPPC	IDAA	2:1
Vancomicina	DPPC	ASP	2:1
Vancomicina	DPPC	D-ALA	2:1
Vancomicina	DPPC + Colesterol	Bicina	2:1
Vancomicina	DPPC + Colesterol	GLU	2:1
Vancomicina	DPPC + Colesterol	GLY-GLY	2:1

ES 2 743 039 T3

Vancomicina	DPPC + Colesterol	IDAA	2:1
Vancomicina	DPPC + Colesterol	ASP	2:1
Vancomicina	DPPC + Colesterol	D-ALA	2:1
Vancomicina	DPPG	Bicina	2:1
Vancomicina	DPPG	GLU	2:1
Vancomicina	DPPG	GLY-GLY	2:1
Vancomicina	DPPG	IDAA	2:1
Vancomicina	DPPG	ASP	2:1
Vancomicina	DPPG	D-ALA	2:1
Vancomicina	DPPG + Colesterol	Bicina	2:1
Vancomicina	DPPG + Colesterol	GLU	2:1
Vancomicina	DPPG + Colesterol	GLY-GLY	2:1
Vancomicina	DPPG + Colesterol	IDAA	2:1
Vancomicina	DPPG + Colesterol	ASP	2:1
Vancomicina	DPPG + Colesterol	D-ALA	2:1
Vancomicina	DPPC + DPPG + Colesterol	Bicina	2:1
Vancomicina	DPPC + DPPG + Colesterol	GLU	2:1
Vancomicina	DPPC + DPPG + Colesterol	GLY-GLY	2:1
Vancomicina	DPPC + DPPG + Colesterol	IDAA	2:1
Vancomicina	DPPC + DPPG + Colesterol	ASP	2:1
Vancomicina	DPPC + DPPG + Colesterol	D-ALA	2:1
Vancomicina	POPC	Bicina	2:1
Vancomicina	POPC	GLU	2:1
Vancomicina	POPC	GLY-GLY	2:1
Vancomicina	POPC	IDAA	2:1
Vancomicina	POPC	ASP	2:1
Vancomicina	POPC	D-ALA	2:1
Vancomicina	DPPC	Bicina	1:1
Vancomicina	DPPC	GLU	1:1
Vancomicina	DPPC	GLY-GLY	1:1
Vancomicina	DPPC	IDAA	1:1
Vancomicina	DPPC	ASP	1:1
Vancomicina	DPPC	D-ALA	1:1
Vancomicina	DPPC + Colesterol	Bicina	1:1
Vancomicina	DPPC + Colesterol	GLU	1:1
Vancomicina	DPPC + Colesterol	GLY-GLY	1:1
Vancomicina	DPPC + Colesterol	IDAA	1:1
Vancomicina	DPPC + Colesterol	ASP	1:1
Vancomicina	DPPC + Colesterol	D-ALA	1:1
Vancomicina	DPPG	Bicina	1:1

Vancomicina	DPPG	GLU	1:1
Vancomicina	DPPG	GLY-GLY	1:1
Vancomicina	DPPG	IDAA	1:1
Vancomicina	DPPG + Colesterol	ASP	1:1
Vancomicina	DPPG	D-ALA	1:1
Vancomicina	DPPG + Colesterol	Bicina	1:1
Vancomicina	DPPG + Colesterol	GLU	1:1
Vancomicina	DPPG + Colesterol	GLY-GLY	1:1
Vancomicina	DPPG + Colesterol	IDAA	1:1
Vancomicina	DPPG + Colesterol	ASP	1:1
Vancomicina	DPPG + Colesterol	D-ALA	1:1
Vancomicina	DPPC + DPPG + Colesterol	Bicina	1:1
Vancomicina	DPPC + DPPG + Colesterol	GLU	1:1
Vancomicina	DPPC + DPPG + Colesterol	GLY-GLY	1:1
Vancomicina	DPPC + DPPG + Colesterol	IDAA	1:1
Vancomicina	DPPC + DPPG + Colesterol	ASP	1:1
Vancomicina	DPPC + DPPG + Colesterol	D-ALA	1:1
Vancomicina	POPC	Bicina	1:1
Vancomicina	POPC	GLU	1:1
Vancomicina	POPC	GLY-GLY	1:1
Vancomicina	POPC	IDAA	1:1
Vancomicina	POPC	ASP	1:1
Vancomicina	POPC	D-ALA	1:1

De acuerdo con otro aspecto, la descripción descrita proporciona un método para preparar una composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada, en donde el método comprende:

5 infundir, en una manera en línea, una primera corriente de una solución lipídica que contiene un componente lipídico en un solvente con una segunda corriente de una solución acuosa que comprende un antibiótico glucopeptídico y un aminoácido o un derivado del mismo, en donde el aminoácido o el derivado del mismo se une al antibiótico glucopeptídico y forma un complejo antibiótico glucopeptídico-aminoácido estabilizado, y

el complejo antibiótico glucopeptídico-aminoácido estabilizado está atrapado o en complejo con un componente lipídico (es decir, un lípido o una mezcla de lípidos múltiples).

10 De acuerdo con algunas modalidades, la primera corriente en la etapa (a) contiene un lípido disuelto en un solvente. De acuerdo con algunas de tales modalidades, el solvente es etanol.

15 De acuerdo con otra modalidad, la solución lipídica comprende de aproximadamente 2 mg/ml a 200 mg/ml de lípidos. De acuerdo con otra modalidad, la solución lipídica comprende aproximadamente 20 mg/ml de lípidos.

20 Los ejemplos del componente lipídico que se puede usar en la preparación de la composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada de la presente invención incluyen, pero no se limitan a fosfatidilcolina (PC), fosfatidilglicerol (PG), fosfatidilinositol (PI), fosfatidilserina (PS), fosfatidiletanolamina (PE), ácido fosfatídico (PA), fosfatidilcolina de huevo (EPC), fosfatidilglicerol de huevo (EPG), fosfatidilinositol de huevo (EPI), fosfatidilserina de huevo (EPS), fosfatidiletanolamina (EPE), ácido fosfatídico (EPA), fosfatidilcolina de soya (SPC), fosfatidilglicerol de soya (SPG), fosfatidilserina de soya (SPS), fosfatidilinositol de soya (SPI), fosfatidiletanolamina de soya (SPE), ácido fosfatídico de soya (SPA), fosfatidilcolina de huevo hidrogenada (HEPC), fosfatidilglicerol de huevo hidrogenado (HEPG), fosfatidilinositol de huevo hidrogenado (HEPI), fosfatidilserina de huevo hidrogenada (HEPS), fosfatidiletanolamina hidrogenada (HEPE), ácido fosfatídico hidrogenado (HEPA), fosfatidilcolina de soya hidrogenada (HSPC), fosfatidilglicerol de soya hidrogenado (HSPG), fosfatidilserina de soya hidrogenada (HSPS),

fosfatidilinositol de soya hidrogenado (HSPI), fosfatidiletanolamina de soya hidrogenada (HSPE), ácido fosfático de soya hidrogenado (HSPA), dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC), dimiristoilfosfatidilglicerol (DMPG), dipalmitoilfosfatidilglicerol (DPPG), diestearoilfosfatidilcolina (DSPC), diestearoilfosfatidilglicerol (DSPG), dioleoilfosfatidilcolina (DOPC), dioleilfosfatidiletanolamina (DOPE), palmitoilestearoilfosfatidilcolina (PSPC), palmitoilestearoilfosfatidilglicerol (PSPG), mono-oleoil-fosfatidiletanolamina (MOPE), tocoferol, tocoferol hemisuccinato, colesterol sulfato, colesteril hemisuccinato, derivados de colesterol, sales de amonio de ácidos grasos, sales de amonio de fosfolípidos, sales de amonio de glicéridos, miristilamina, palmitilamina, laurilamina, estearilamina, dilauroil etilfosfocolina (DLEP), dimiristoil etilfosfocolina (DMEP), dipalmitoil etilfosfocolina (DPEP) y diestearoil etilfosfocolina (DSEP), cloruro de N-(2, 3-di-(9-(Z)-octadeceniloxi)-prop-1-il-N,N,N-trimetilamonio (DOTMA), 1, 2-bis(oleoiloxi)-3-(tri- metilamonio)propano (DO-TAP), diestearoilfosfatidilglicerol (DSPG), dimiristoilfosfatidil ácido (DMPA), di- palmitoilfosfatidil ácido (DPPA), diestearoilfosfatidil ácido (DSPA), dimiristoilfosfatidilinositol (DMPI), dipalmitoilfosfatidilinositol (DPPI), diestearoilfosfatidilinositol (DSPI), dimiristoilfosfatidilserina (DMPS), dipalmitoilfosfatidilserina (DPPS), diestearoilfosfatidilserina (DSPS), o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con otra modalidad, el componente lipídico que se puede usar en la preparación de una composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada de la presente invención incluye fosfolípidos mixtos, por ejemplo, palmitoilestearoilfosfatidilcolina (PSPC) y palmitoilestearoilfosfatidilglicerol (PSPG), triacilglicerol, diacilglicerol, seranida, esfingosina, esfingomielina, y fosfolípidos acilados simples, tales como mono-oleoil-fosfatidiletanol amina (MOPE).

De acuerdo con otra modalidad, el componente lipídico que se puede usar en la preparación de la composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada de la presente invención incluye sales de amonio de ácidos grasos, fosfolípidos y glicéridos, esteroides, fosfatidilgliceroides (PG), ácidos fosfáticos (PA), fosfatidilcolinas (PC), fosfatidilinositoides (PI) y las fosfatidilserinas (PS). Los ácidos grasos incluyen ácidos grasos de longitud de cadena de carbono de 12 a 26 átomos de carbono que son saturadas o insaturadas. Algunos ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, miristilamina, palmitilamina, laurilamina y estearilamina, dilauroil etilfosfocolina (DLEP), dimiristoil etilfosfocolina (DMEP), dipalmitoil etilfosfocolina (DPEP) y diestearoil etilfosfocolina (DSEP), cloruro de N-(2, 3- di-(9 (Z)-octadeceniloxi)-prop-1-il-N,N,N-trimetilamonio (DOTMA) y 1, 2-bis(oleoiloxi)-3-(trimetilamonio)propano (DOTAP).

De acuerdo con otra modalidad, el componente lipídico consiste esencialmente en una fosfatidilcolina. De acuerdo con otra modalidad, el componente lipídico consiste esencialmente en dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC). De acuerdo con otra modalidad, el componente lipídico consiste esencialmente en palmitoiloleilfosfatidilcolina (POPC).

De acuerdo con otra modalidad, el componente lipídico consiste esencialmente en fosfatidilglicerol. De acuerdo con otra modalidad, el componente lipídico consiste esencialmente en 1-palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfoglicerol (POPG).

De acuerdo con otra modalidad, el componente lipídico incluye un esteroil, que incluye, pero no se limita a, colesterol y ergosterol. En una modalidad, el componente lipídico consiste en un esteroil y un lípido adicional. En una modalidad adicional, el esteroil es colesterol.

De acuerdo con otra modalidad, la primera velocidad de flujo está entre 0,1 L/min y 100 L/min. De acuerdo con otra modalidad, la primera velocidad de flujo está entre 0,5 L/min y 10 L/min. De acuerdo con otra modalidad, la primera velocidad de flujo está entre 0,5 L/min y 1,5 L/min. De acuerdo con otra modalidad, la primera velocidad de flujo es de aproximadamente 10 L/min. De acuerdo con otra modalidad, la primera velocidad de flujo es de aproximadamente 1 L/min.

De acuerdo con otra modalidad, la relación molar del antibiótico glucopeptídico al aminoácido o derivado de aminoácido varía de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:4. De acuerdo con otra modalidad, la relación molar del antibiótico glucopeptídico al aminoácido o derivado de aminoácido varía de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:3. De acuerdo con otra modalidad, la relación molar del antibiótico glucopeptídico al aminoácido o derivado de aminoácido varía de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:2. De acuerdo con otra modalidad, la relación molar del antibiótico glucopeptídico al aminoácido o derivado de aminoácido es aproximadamente 1:4. De acuerdo con otra modalidad, la relación molar del antibiótico glucopeptídico al aminoácido o derivado de aminoácido es aproximadamente 1:3. De acuerdo con otra modalidad, la relación molar del antibiótico glucopeptídico al aminoácido o derivado de aminoácido es aproximadamente 1:2. De acuerdo con otra modalidad, la relación molar del antibiótico glucopeptídico al aminoácido o derivado de aminoácido es aproximadamente 1:1.

De acuerdo con otra modalidad, la solución acuosa comprende entre aproximadamente 20 mg/ml y aproximadamente 500 mg/ml de antibiótico glucopeptídico. De acuerdo con otra modalidad, la primera corriente comprende entre aproximadamente 50 mg/ml y aproximadamente 250 mg/ml de antibiótico glucopeptídico. De acuerdo con otra modalidad, la primera corriente comprende entre aproximadamente 100 mg/ml y aproximadamente 200 mg/ml de antibiótico glucopeptídico. De acuerdo con otra modalidad, la primera corriente comprende aproximadamente 100 mg/ml de antibiótico glucopeptídico. De acuerdo con otra modalidad, la primera corriente

comprende aproximadamente 200 mg/ml de antibiótico glucopeptídico.

De acuerdo con otra modalidad, la solución acuosa tiene un pH de 5,0 a 6,5. De acuerdo con otra modalidad, la solución acuosa tiene un pH de 5,1 a 6,5. De acuerdo con otra modalidad, la solución acuosa tiene un pH de 5,2 a 6,5. De acuerdo con otra modalidad, la solución acuosa tiene un pH de 5,3 a 6,5. De acuerdo con otra modalidad, la solución acuosa tiene un pH de 5,4 a 6,5. De acuerdo con otra modalidad, la solución acuosa tiene un pH que varía de 5,5 a 6,5. De acuerdo con otra modalidad, la solución acuosa tiene un pH de 5,6 a 6,5. De acuerdo con otra modalidad, la solución acuosa tiene un pH de 5,7 a 6,5. De acuerdo con otra modalidad, la solución acuosa tiene un pH de 5,8 a 6,5. De acuerdo con otra modalidad, la solución acuosa tiene un pH de 5,9 a 6,5. De acuerdo con otra modalidad, la solución acuosa tiene un pH de 6,0 a 6,5. De acuerdo con otra modalidad, la solución acuosa tiene un pH de 6,1 a 6,5. De acuerdo con otra modalidad, la solución acuosa tiene un pH de 6,2 a 6,5. De acuerdo con otra modalidad, la solución acuosa tiene un pH de 6,3 a 6,5. De acuerdo con otra modalidad, la solución acuosa tiene un pH de 6,4 a 6,5. De acuerdo con otra modalidad, la solución acuosa tiene un pH de 5,0. De acuerdo con otra modalidad, la solución acuosa tiene un pH de 5,5. De acuerdo con otra modalidad, la solución acuosa tiene un pH de 6,0. De acuerdo con otra modalidad, la solución acuosa tiene un pH de 6,5.

De acuerdo con una modalidad, la segunda velocidad de flujo está entre 0,1 L/min y 100 L/min. De acuerdo con otra modalidad, la segunda velocidad de flujo está entre 0,5 L/min y 10 L/min. De acuerdo con otra modalidad, la segunda velocidad de flujo está entre 0,5 L/min y 2 L/min. De acuerdo con otra modalidad, la segunda velocidad de flujo está entre 1 L/min y 2 L/min. De acuerdo con otra modalidad, la segunda velocidad de flujo es de aproximadamente 1,5 L/min. De acuerdo con otra modalidad, la segunda velocidad de flujo es de aproximadamente 10 L/min.

De acuerdo con una modalidad, la relación de la segunda velocidad de flujo a la primera velocidad de flujo es de aproximadamente 0,1:1,0 a aproximadamente 1,0:1,0. De acuerdo con otra modalidad, la relación de la segunda velocidad de flujo con respecto a la primera velocidad de flujo es de aproximadamente 0,5:1,0 a aproximadamente 2,0:1,0. De acuerdo con otra modalidad, la relación de la segunda velocidad de flujo con respecto a la primera velocidad de flujo es de aproximadamente 1,0:1,0 a aproximadamente 2,0:1,0. De acuerdo con una modalidad, la relación de la segunda velocidad de flujo con respecto a la primera velocidad de flujo es aproximadamente 1,5:1,0.

De acuerdo con otra modalidad, la solución salina comprende de aproximadamente 0,9 % p/p a aproximadamente 1,5 % p/p de cloruro de sodio (NaCl). De acuerdo con otra modalidad, la solución salina comprende menos que 0,9 % p/p de cloruro de sodio (NaCl). De acuerdo con otra modalidad, la solución salina comprende aproximadamente 0,9 % p/p de cloruro de sodio (NaCl). De acuerdo con otra modalidad, la solución salina comprende de aproximadamente 1,0 % p/p a aproximadamente 1,5 % p/p de cloruro de sodio (NaCl). De acuerdo con otra modalidad, la solución salina comprende de 1,1 % p/p a 1,5% p/p de cloruro de sodio (NaCl). De acuerdo con otra modalidad, la solución salina comprende de aproximadamente 1,2 % p/p a aproximadamente 1,5 % p/p de cloruro de sodio (NaCl). De acuerdo con otra modalidad, la solución salina comprende de aproximadamente 1,3 % p/p a aproximadamente 1,5 % p/p de cloruro de sodio (NaCl). De acuerdo con otra modalidad, la solución salina comprende de 1,4 % p/p a aproximadamente 1,5 % p/p de cloruro de sodio (NaCl). De acuerdo con otra modalidad, la solución salina comprende aproximadamente 1,5 % p/p de cloruro de sodio (NaCl). De acuerdo con otra modalidad, la solución salina comprende al menos el 1,5 % p/p de cloruro de sodio (NaCl).

De acuerdo con una modalidad, la velocidad de flujo de la solución salina está entre 0,1 L/min y 10 L/min. De acuerdo con otra modalidad, la velocidad de flujo de la solución salina está entre 0,5 L/min y 2 L/min. De acuerdo con otra modalidad, la velocidad de flujo de solución salina es aproximadamente 1,5 L/min. De acuerdo con otra modalidad, la velocidad de flujo de la solución salina es aproximadamente 10 L/min.

De acuerdo con otra modalidad, el método produce una mezcla infundida, en donde la mezcla infundida comprende una primera población de antibióticos glucopeptídicos atrapados con el lípido y una segunda población de antibióticos glucopeptídicos no atrapados con el lípido.

De acuerdo con otra modalidad, el método de preparación comprende además lavar la mezcla infundida que comprende antibióticos glucopeptídicos asociados con lípidos o no asociados con lípidos infundiendo una alimentación de lavado a una cuarta velocidad de flujo, en donde la alimentación de lavado comprende una solución salina.

De acuerdo con otra modalidad, la etapa de lavado se lleva a cabo después de la formación de la mezcla infundida, en donde la mezcla infundida comprende una primera población de antibióticos glucopeptídicos atrapados con el lípido y una segunda población de antibióticos glucopeptídicos no atrapados con el lípido.

De acuerdo con otra modalidad, la solución salina comprende de aproximadamente 0,9 % p/p a aproximadamente 1,5 % p/p de cloruro de sodio (NaCl). De acuerdo con otra modalidad, la solución salina comprende 0,9 % p/p de cloruro de sodio (NaCl). De acuerdo con otra modalidad, la solución salina comprende de aproximadamente 1,0 % p/p a aproximadamente 1,5 % p/p de cloruro de sodio (NaCl). De acuerdo con otra modalidad, la solución salina comprende de 1,1 % p/p a 1,5% p/p de cloruro de sodio (NaCl). De acuerdo con otra modalidad, la solución salina comprende de aproximadamente 1,2 % p/p a aproximadamente 1,5 % p/p de cloruro de sodio (NaCl). De acuerdo

con otra modalidad, la solución salina comprende de aproximadamente 1,3 % p/p a aproximadamente 1,5 % p/p de cloruro de sodio (NaCl). De acuerdo con otra modalidad, la solución salina comprende de 1,4 % p/p a aproximadamente 1,5 % p/p de cloruro de sodio (NaCl). De acuerdo con otra modalidad, la solución salina comprende 1,5 % p/p de cloruro de sodio (NaCl).

5 De acuerdo con otra modalidad, el método comprende además una etapa para concentrar los antibióticos glucopeptídicos asociados a lípidos en la formulación.

10 De acuerdo con otro aspecto, la descripción descrita proporciona un método para tratar una infección pulmonar bacteriana, el método que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada, en donde la composición comprende:

15 (a) un componente lipídico, (b) un componente antibiótico glucopeptídico, y (c) un aminoácido o un derivado del mismo, en donde el aminoácido o derivado del mismo se une al antibiótico glucopeptídico y forma un complejo de antibiótico glucopeptídico-aminoácido estabilizado, y en donde el complejo de antibiótico glucopeptídico-aminoácido está atrapado por el lípido.

20 De acuerdo con otra modalidad, la composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada puede tratar infecciones causadas por bacterias grampositivas, que incluyen, entre otros, los géneros *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Bacillus*, *Corynebacterium*, *Nocardia*, *Clostridium* y *Listeria*.

25 Los estafilococos son bacterias esféricas grampositivas que se producen en grupos microscópicos que se asemejan a las uvas. Mientras que existen 20 especies de *Staphylococcus*, solo se sabe que *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermis* son importantes en sus interacciones con los humanos. *S. aureus* coloniza principalmente las fosas nasales, pero puede encontrarse regularmente en la mayoría de las localizaciones anatómicas, incluida la piel de la cavidad bucal de y el tracto gastrointestinal. *S. epidermis* es un habitante de la piel. Los ejemplos de estafilococos tratables con la composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, *S. aureus*, *S. auricularis*, *S. carnosus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. hyicus*, *S. intermedius*, *S. lugdunensis*, *S. saprophyticus*, *S. sciuri*, *S. simulans*, y *S. warneri*.

30 Los estreptococos son cocos grampositivos, no móviles que se dividen en un plano, produciendo cadenas de células. Los estreptococos son un grupo muy heterogéneo de bacterias. Los patógenos primarios incluyen *S. pyrogenes* y *S. pneumoniae*, pero otras especies pueden ser oportunistas. *S. pyrogenes* es la principal causa de faringitis bacteriana y amigdalitis. También puede producir sinusitis, otitis, artritis e infecciones óseas. Algunas cepas prefieren la piel, produciendo infecciones superficiales (impétigo) o profundas (celulitis). *S. pneumoniae* es la principal causa de neumonía bacteriana en adultos. Su virulencia está dictada por su cápsula. Las toxinas producidas por los estreptococos incluyen: estreptolisinas (S & O), NADasa, hialuronidasa, estreptoquinasa, DNAsas, toxina eritrogénica (que causa erupción de fiebre escarlata al producir daño en los vasos sanguíneos; requiere que las células bacterianas estén lisogenizadas por fagos que codifican la toxina). Los ejemplos de estreptococos tratables con la composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, *S. agalactiae*, *S. anginosus*, *S. bovis*, *S. canis*, *S. constellatus*, *S. dysgalactiae*, *S. equi*, *S. equinus*, *S. iniae*, *S. intermedius*, *S. mitis*, *S. mutans*, *S. oralis*, *S. parasanguinis*, *S. peroris*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. rattii*, *S. salivarius*, *S. salivarius ssp. thermophilus*, *S. sanguinis*, *S. sobrinus*, *S. suis*, *S. uberis*, *S. vestibularis*, *S. viridans*, y *S. zooepidemicus*.

35 El género *Enterococci* consiste en organismos grampositivos, facultativamente anaeróbicos que tienen forma ovoide y aparecen en el frotis en cadenas cortas, en pares o como células individuales. Los enterococos son patógenos humanos importantes que son cada vez más resistentes a los agentes antimicrobianos. Estos organismos se consideraron previamente parte del género *Streptococcus*, pero recientemente se han reclasificado en su propio género, llamado *Enterococcus*. Hasta la fecha, se han descrito 12 especies patógenas para humanos, incluidos los aislados humanos más comunes, *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*. Los enterococos causan entre el 5 y el 15 % de los casos de endocarditis, que se trata mejor con la combinación de un agente activo de la pared celular (como penicilina o vancomicina) y un aminoglucósido al cual el organismo no es altamente resistente; esto resulta característicamente en un efecto bactericida sinérgico. Los ejemplos de enterococos que pueden tratarse con la composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, *E. avium*, *E. durans*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. gallinarum*, y *E. solitarius*.

40 Las bacterias del género *Bacillus* son bacilos grampositivas aerobias, que forman endosporas. El género es uno de los grupos de microorganismos más diversos y comercialmente útiles. Los representantes de este género se distribuyen ampliamente en el suelo, el aire y el agua donde están involucrados en un intervalo de transformaciones químicas. Algunas especies de *Bacillus* son conocidas por causar problemas de salud en los humanos. Por ejemplo, el ántrax es causado por *Bacillus anthracis*. Los seres humanos adquieren la enfermedad directamente del contacto con herbívoros infectados o indirectamente a través de sus productos. Las formas clínicas incluyen (1) ántrax cutáneo, por el manejo de material infectado; (2) ántrax intestinal, por comer carne infectada; y (3) ántrax pulmonar por inhalación de polvo cargado de esporas. Varios otros *Bacillus spp.*, en particular *B. cereus* y en menor medida *B.*

*subtilis* y *B. licheniformis*, se asocian periódicamente con bacteriemia/septicemia, endocarditis, meningitis e infecciones de heridas, oídos, ojos, tracto respiratorio, tracto urinario, y tracto gastrointestinal. *Bacillus cereus* causa dos síndromes de intoxicación alimentaria: un síndrome emético de inicio rápido caracterizado por náuseas y vómitos, y un síndrome diarreico de inicio más lento. Los ejemplos de especies patógenas de *Bacillus* cuya infección es tratable con la composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos de la presente invención incluyen, entre otros, *B. anthracis*, *B. cereus* y *B. coagulans*.

Las corinebacterias son bacilos pleomorfos pequeños, generalmente no móviles, grampositivos, no esporulantes. Son quimiorganotróficos, aeróbicos o anaeróbicos facultativos, y exhiben un metabolismo fermentativo bajo ciertas condiciones. *Corynebacterium diphtheriae* es el agente etiológico de la difteria, una enfermedad del tracto respiratorio superior que afecta principalmente a los niños. Los factores de virulencia (es decir, la toxina de la difteria) se han estudiado ampliamente. Los ejemplos de especies de corinebacterias tratables con la composición de antibiótico glucopeptídico basado en lípidos de la presente invención incluyen, por ejemplo, pero no se limitan a, *Corynebacterium diphtheria*, *Corynebacterium pseudotuberculosis*, *Corynebacterium tenuis*, *Corynebacterium striatum*, y *Corynebacterium tenissimissississum*.

Las bacterias del género *Nocardia* son bacilos grampositivos, parcialmente ácido resistentes, que crecen lentamente en cadenas ramificadas que se asemejan a las hifas fúngicas. Tres especies causan casi todas las infecciones humanas: *N. asteroides*, *N. brasiliensis*, y *N. caviae*. La infección es por inhalación de bacilos en el aire de una fuente ambiental (suelo o material orgánico); la enfermedad no es contagiosa. Las lesiones cutáneas causadas por *N. brasiliensis* a menudo resultan de la inoculación directa. La nocardia subvierte los mecanismos antimicrobianos de los fagocitos, lo que causa abscesos o, rara vez, la formación de granulomas con diseminación hematológica o linfática a la piel o al sistema nervioso central. Los ejemplos de especies de *Nocardia* tratables con la composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos de la presente invención incluyen, por ejemplo, pero no se limitan a, *N. aerocolonigenes*, *N. africana*, *N. argentinensis*, *N. asteroides*, *N. blackwellii*, *N. brasiliensis*, *N. brevicatena*, *N. carneae*, *N. caviae*, *N. cerradoensis*, *N. corallina*, *N. cyriacigeorgica*, *N. dassonvillei*, *N. elegans*, *N. farcinica*, *N. nigritans*, *N. nova*, *N. opaca*, *N. otitidis-cavarium*, *N. paucivorans*, *N. pseudobrasiliensis*, *N. rubra*, *N. transvelencesis*, *N. uniformis*, *N. vaccinii*, y *N. veterana*.

Los clostridios son formadores de esporas, grampositivos, anaerobios. Los clostridios tienen forma de bacilo, pero cuando producen esporas aparecen más como baquetas con una protuberancia en un extremo. Hay tres especies de clostridios que causan enfermedades ampliamente reconocidas y, a menudo, mortales. *C. tetani* es el agente etiológico del tétanos, *C. botulinum* es el agente etiológico del botulismo y *C. perfringens* es uno de los agentes etiológicos de la gangrena gaseosa. El tétanos se contrae a través del contacto entre las esporas de *C. tetani* y una herida abierta, como pisar una punta oxidada. Si existe un ambiente anaeróbico, las esporas germinarán. El tétanos es una enfermedad neurológica en donde *C. tetani* libera una exotoxina llamada toxina tetánica, que bloquea la liberación de neurotransmisores de la membrana presináptica de las interneuronas inhibitorias de la médula espinal y el tronco cerebral de los mamíferos que regulan la contracción muscular. Los ejemplos de especies de *Clostridium* tratables con la composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos de la presente invención, incluyen, por ejemplo, pero no se limitan a, *C. botulinum*, *C. tetani*, *C. difficile*, *C. perfringens*, y *C. sordellii*.

La listeria es un bacilo grampositivo, que no forma esporas ni ramificaciones que se presenta individualmente o forma cadenas cortas. La listeria es un agente patógeno intracelular que usa filamentos de actina producidos por el huésped para la motilidad dentro de la célula huésped. *L. monocytogenes* es el agente causante de la listeriosis. *L. monocytogenes* es un patógeno transmitido por los alimentos, que puede sobrevivir a los procesos de refrigeración normales. Puede causar enfermedades graves en individuos inmunocomprometidos y en mujeres embarazadas. Los ejemplos de especies de *Listeria* tratables con la composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos de la presente invención incluyen, por ejemplo, pero no se limitan a, *L. grayi*, *L. innocua*, *L. ivanovii*, *L. monocytogenes*, *L. seeligeri*, *L. murrayi*, y *L. welshimeri*.

Otros ejemplos de especies de bacterias grampositivas, cuya infección es tratable con la composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos de la presente invención, incluyen, pero no se limitan a, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA), *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Haemophilus*, *Yersinia* *pestis*, *Burkholderia pseudomallei*, *Burkholderia cepacia*, *Burkholderia gladioli*, *Burkholderia multivorans*, *Burkholderia vietnamiensis*, *Mycobacterium tuberculosis*, complejo *Mycobacterium avium* (MAC) (*Mycobacterium avium* y *Mycobacterium intracellulare*), *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium mucogenicum*, *Mycobacterium gordonae*, *Mycobacterium ulcerans*, y complejo *Mycobacterium fortuitum* (que incluye, pero no se limitan a, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium peregrinum*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium abscessus*, y *Mycobacterium mucogenicum*).

*Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA) es un tipo de bacteria estafilococo que es resistente a ciertos antibióticos llamados betalactámicos. Estos antibióticos incluyen la meticilina y otros antibióticos más comunes, como la oxacilina, la penicilina y la amoxicilina.

Las micobacterias son bacilos pleomorfos, no móviles, relacionadas con las Actinomycetes. Son relativamente impermeables a varios tintes básicos, pero una vez teñidas, conservan los tintes con tenacidad. Resisten la

decoloración con solventes orgánicos acidificados y, por lo tanto, se denominan ácido-resistentes. Pueden parecer grampositivas, pero absorben la mancha de manera débil e irregular y sin requerir tratamiento con yodo para retenerla.

5 Sobre la base de la velocidad de crecimiento, la producción de catalasa y niacina, y la pigmentación en luz u oscuridad, las micobacterias se clasifican en miembros del complejo *Mycobacterium tuberculosis* (que incluye, pero no se limita a, *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *Mycobacterium bovis* BCG, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium canettii*, *Mycobacterium caprae*, y *Mycobacterium pinnipedii*) y especies no tuberculosas. La mayoría de las micobacterias se encuentran en hábitats tales como el agua o el suelo. Sin embargo, unos pocos son patógenos intracelulares de animales y humanos. *Mycobacterium tuberculosis*, junto con *M. bovis*, *M. africanum* y *M. microti*, causan la enfermedad conocida como tuberculosis (TB). Cada miembro del complejo TB es patógeno, pero *M. tuberculosis* es patógeno para los humanos, mientras que *M. bovis* suele ser patógeno para los animales. Las micobacterias tuberculosas entran en los alvéolos por transmisión aérea. Resisten la destrucción de los macrófagos alveolares y se multiplican, lo que forma la lesión primaria o el tubérculo; luego se propagan a los ganglios linfáticos regionales, entran a la circulación y vuelven a sembrar los pulmones. La destrucción del tejido resulta de la hipersensibilidad mediada por las células.

20 *Mycobacterium abscessus* es parte del complejo *Mycobacterium fortuitum*, un grupo de micobacterias de rápido crecimiento que se encuentran en todas partes en el medio ambiente (suelo y agua). El complejo *Mycobacterium fortuitum*, por ejemplo, incluye: *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium peregrinum*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium abscessus*, y *Mycobacterium mucogenicum*. Los aislados del complejo *Mycobacterium fortuitum* son responsables de casi todas las infecciones humanas causadas por las micobacterias de rápido crecimiento. Las infecciones van desde infecciones localizadas de heridas hasta enfermedades respiratorias e infecciones graves diseminadas. *Mycobacterium abscessus* generalmente causa infecciones respiratorias y de tejidos blandos/piel.

25 El complejo *Mycobacterium avium* (MAC) es un grupo comúnmente aislado de micobacterias y está ampliamente distribuido en la naturaleza (agua, suelos, aves y otros animales y polvo). El complejo *M. avium* incluye *M. avium* y *M. intracellulare*. Las infecciones en pacientes inmunocompetentes suelen ser pulmonares; las infecciones en pacientes inmunodeprimidos (por ejemplo, pacientes que contrajeron SIDA o pacientes cuyo recuento de células CD4+ es menor que 200) generalmente se diseminan. Los aislamientos MAC a menudo son resistentes a los fármacos y difíciles de tratar; el tratamiento solo se recomienda para personas inmunodeprimidas y en los casos de aislamiento repetido donde existen síntomas clínicos.

35 *Mycobacterium chelonae* es parte del complejo *Mycobacterium fortuitum*, un grupo de micobacterias de rápido crecimiento que se encuentran en todas partes en el medio ambiente (suelo y agua). *Mycobacterium chelonae* generalmente causa infecciones de los tejidos blandos y de la piel. Es necesario diferenciar el grupo *Mycobacterium fortuitum* (*Mycobacterium fortuitum* y *Mycobacterium peregrinum*) de *Mycobacterium chelonae* y *Mycobacterium abscessus* ya que las dos últimas especies del complejo son muy resistentes a las terapias con fármacos antimicobacterianos.

40 *Mycobacterium fortuitum* y *Mycobacterium peregrinum* son parte del complejo *Mycobacterium fortuitum*. El complejo *Mycobacterium fortuitum* incluye: *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium peregrinum*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium abscessus*, y *Mycobacterium mucogenicum*. Los aislados del complejo *Mycobacterium fortuitum* son responsables de casi todas las infecciones humanas causadas por las micobacterias de rápido crecimiento. El espectro de enfermedades causadas por estos organismos incluye abscesos de tejidos blandos, infecciones de la herida esternal después de una cirugía cardíaca, endocarditis de válvula protésica, infección diseminada y localizada en pacientes con hemodiálisis y diálisis peritoneal, enfermedad pulmonar, infección de herida traumática y enfermedad diseminada a menudo con lesiones cutáneas.

50 *Mycobacterium kansasii* es una causa importante de enfermedad pulmonar crónica en humanos, que se asemeja a la enfermedad causada por *Mycobacterium tuberculosis*. Por el contrario de la infección por *Mycobacterium tuberculosis*, existe un riesgo mínimo de transmisión de persona a persona. Los factores de riesgo a menudo predisponen a la infección (enfermedad pulmonar subyacente, cáncer, alcoholismo y similares). *Mycobacterium kansasii* es aislada comúnmente de muestras de agua; se cree que la infección es por vía de aerosol. *Mycobacterium kansasii* es la segunda causa más común de infección micobacteriana en pacientes con SIDA (después del complejo *Mycobacterium avium*).

60 *Mycobacterium marinum* es un patógeno de peces que se encuentra en aguas ambientales. Crece mejor por debajo de 33 °C y causa una enfermedad similar a la tuberculosis en los peces y una lesión crónica en la piel conocida como "granuloma de piscina" en humanos. La infección se adquiere por la lesión de una extremidad aproximadamente un acuario o ambiente marino y puede llevar a una serie de abscesos subcutáneos ascendentes. *M. marinum* se parece a *M. kansasii* en ser fotocromogénico. *M. marinum* varía en la susceptibilidad a los agentes antimicrobianos.

65 Anteriormente denominado "organismos similares a *Mycobacterium chelonae* (MCLC)" *Mycobacterium mucogenicum* es parte del complejo *Mycobacterium fortuitum*. *Mycobacterium mucogenicum* es la causa rara de

enfermedad humana; se estima que la mayoría de los aislamientos respiratorios no son patógenos (excepto en pacientes inmunocomprometidos), mientras que la mayoría de los aislamientos no respiratorios son patógenos (generalmente infecciones de la herida). Los aislamientos de *Mycobacterium mucogenicum* tienen un aspecto mucoso en medios de laboratorio.

5 *Mycobacterium scrofulaceum* es una causa frecuente de linfadenitis en niños de 1 a 3 años. La linfadenitis generalmente involucra un solo ganglio o un grupo de ganglios en el área submandibular. Característicamente, los ganglios se agrandan lentamente durante un período de semanas. Hay muy pocos síntomas locales o sistémicos. Si tratar, la infección generalmente apunta a la superficie, se rompe, forma un seno drenante y finalmente se calcifica. La infección en otros tejidos ocurre ocasionalmente. Se han encontrado muy pocos casos parecidos a tuberculosis primaria progresiva en niños. En los niños, la enfermedad ósea metastásica puede ser prominente. Las colonias suelen ser de color amarillo-naranja incluso cuando se cultivan en la oscuridad (escotocromogénicas). Suelen ser resistentes a los fármacos antituberculosos in vitro.

15 *Mycobacterium ulcerans*, que se encuentra principalmente en África y Australia, crece solo por debajo de 33 °C. Causa úlceras cutáneas profundas crónicas en el hombre y generalmente produce lesiones en las partes más frías del cuerpo. *Mycobacterium ulcerans* tiene un patrón único de sensibilidad a los fármacos, es decir, resistencia a INH y etambutol y susceptibilidad a la estreptomycin y rifampicina. La enfermedad humana responde pobremente al tratamiento con fármacos y con frecuencia es necesaria una extirpación extensa seguida de un injerto de piel.

20 Los estudios han sugerido que la fuente de infección humana por *Mycobacterium xenopi* es el agua en aerosol, similar al complejo *Mycobacterium avium*. *Mycobacterium xenopi* no es tan ubicua en todos los suministros de agua como *Mycobacterium avium*, prefiriendo crecer en suministros de agua caliente. Para los pacientes inmunocompetentes, la enfermedad pulmonar es la más común; los factores de riesgo incluyen enfermedad pulmonar subyacente, tabaquismo intenso, abuso de alcohol, y exposición al agua que contiene estas micobacterias. El SIDA es otro factor de riesgo para la infección por *Mycobacterium xenopi*, que a menudo conduce a una infección diseminada en estos pacientes.

30 El sujeto o paciente que necesita el tratamiento, en una modalidad, tiene una enfermedad pulmonar. En una modalidad, la enfermedad pulmonar es fibrosis quística, bronquiectasia, neumonía o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

35 En otra modalidad, el sujeto o paciente que necesita el tratamiento tiene osteomielitis. En otra modalidad, el sujeto o paciente que necesita el tratamiento tiene endocarditis, bronquitis, hepatitis, miocarditis y/o nefritis. En otra modalidad, el sujeto o paciente que necesita el tratamiento tiene bacteriemia. En otra modalidad, el sujeto o paciente que necesita tratamiento tiene una infección de la piel o del tejido conectivo, que incluye, pero no se limita a, foliculitis, celulitis, forúnculos o pimositis. En otra modalidad, el sujeto o paciente que necesita el tratamiento tiene una herida o infección en el sitio quirúrgico.

40 Los agentes terapéuticos en las composiciones de la presente invención se suministran en cantidades terapéuticamente efectivas. Combinado con las enseñanzas proporcionadas en la presente descripción, al elegir entre los diversos compuestos activos y factores de peso tales como la potencia, la biodisponibilidad relativa, el peso corporal del paciente, la gravedad de los efectos secundarios adversos y el modo de administración, se puede planificar un régimen de tratamiento profiláctico o terapéutico efectivo que no cause una toxicidad sustancial y, que todavía sea efectivo para tratar el sujeto en particular. La cantidad efectiva para cualquier aplicación particular puede variar en dependencia de factores tales como la enfermedad o afección que se trata, el agente o agentes terapéuticos particulares que se administran, el tamaño del sujeto, o la gravedad de la enfermedad o afección. Un experto en la técnica puede determinar empíricamente la cantidad efectiva de un agente o agentes terapéuticos particulares sin necesidad de una experimentación indebida. En una modalidad, se emplea la dosis segura más alta de acuerdo con algún criterio médico. Los términos "dosis" y "dosificación" se usan indistintamente en la presente descripción.

55 Para cualquier compuesto descrito en la presente descripción, la cantidad terapéuticamente efectiva puede determinarse inicialmente a partir de estudios preliminares in vitro y/o modelos animales. También se puede determinar una dosis terapéuticamente efectiva a partir de datos humanos para agente(s) terapéutico(s), que se han probado en humanos y para compuestos, que se sabe que exhiben actividades farmacológicas similares, tales como otros agentes activos relacionados. La dosis aplicada se puede ajustar en función de la biodisponibilidad relativa y la potencia del compuesto administrado. Ajustar la dosis para lograr una eficacia máxima basado en los métodos descritos anteriormente y otros métodos está dentro de las capacidades del experto en la materia.

60 De acuerdo con algunas modalidades, el antibiótico glucopeptídico basado en lípidos estabilizado se administra en una cantidad mayor que una concentración mínima inhibitoria (MIC) para la infección pulmonar. Por ejemplo, la MIC de la infección pulmonar es de al menos aproximadamente 0,10 microgramos/ml, aproximadamente 0,10 a 10 microgramos/ml o aproximadamente 0,10 a 5 microgramos/ml.

65 De acuerdo con otra modalidad, después de la administración de los antibióticos glucopeptídicos basados en lípidos

estabilizados, el Log<sub>10</sub> CFU (unidad formadora de colonias) en el pulmón del sujeto, o en el esputo o tejido recolectado del pulmón se reduce. Log<sub>10</sub> CFU es el valor logarítmico de la unidad formadora de colonias (CFU). En microbiología, la unidad formadora de colonias (CFU o cfu) se refiere a una medida de números de bacterias viables. A diferencia de los recuentos microscópicos directos donde se cuentan todas las células, muertas y vivas, CFU mide las células viables. De acuerdo con algunas modalidades, después de la administración de los antibióticos glucopeptídicos basados en lípidos estabilizados, el Log<sub>10</sub> CFU en el pulmón del sujeto se puede reducir al menos aproximadamente 0,5, aproximadamente 1,0, aproximadamente 1,5, aproximadamente 2,0 o aproximadamente 2,5. De acuerdo con otra modalidad, la CFU total en el pulmón es menor que aproximadamente 1,0, aproximadamente 0,75, aproximadamente 0,5 o aproximadamente 0,25 después de la administración de la formulación de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada. De acuerdo con otra modalidad, la infección pulmonar en el pulmón del sujeto se reduce después de la administración de los antibióticos glucopeptídicos basados en lípidos estabilizados. De acuerdo con otra modalidad, la infección pulmonar en el pulmón del sujeto se erradica después de la administración de los antibióticos glucopeptídicos basados en lípidos estabilizados. De acuerdo con otra modalidad, la infección pulmonar se reduce más que con el tratamiento de inhalación con la misma dosis de antibiótico glucopeptídico libre. De acuerdo con otra modalidad, la velocidad de reducción o erradicación de la infección pulmonar en una población de sujetos es mayor con el tratamiento con la formulación de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos en comparación con una población tratada con la misma dosis de antibiótico glucopeptídico inhalado libre. De acuerdo con otra modalidad, la reducción de la infección en una población tratada con la formulación de antibiótico glucopeptídico estabilizada inhalada es al menos aproximadamente 20, aproximadamente 30, aproximadamente 40, aproximadamente 50, aproximadamente 70, aproximadamente 80, o aproximadamente 90 % mayor en comparación con el tratamiento con antibiótico glucopeptídico inhalado libre. De acuerdo con otra modalidad, la infección pulmonar se reduce en un período de tiempo más corto en comparación con el tratamiento con la misma dosis de vancomicina inhalada libre. De acuerdo con otra modalidad, el tiempo hasta la recurrencia de la infección pulmonar o la necesidad de una intervención médica se extiende a un período de tiempo más largo en comparación con el tratamiento con la misma dosis de vancomicina inhalada libre.

De acuerdo con otra modalidad, el antibiótico glucopeptídico basado en lípidos estabilizado de la descripción descrita puede administrarse por inhalación como un pulverización nebulizada, polvo o aerosol, o por administración intratraqueal. De acuerdo con otra modalidad, la administración es menos frecuente y/o tiene un índice terapéutico mejorado en comparación con la inhalación del fármaco libre o una forma parenteral del fármaco. Adicionalmente, el tiempo para administrar la dosis terapéutica deseada de antibiótico glucopeptídico se reduce en comparación con la inhalación del fármaco libre. Por lo tanto, en algunas modalidades, la formulación de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos es más efectiva que la inhalación de la misma cantidad de fármaco libre. Los liposomas u otras formulaciones lipídicas son particularmente ventajosas debido a su capacidad para proteger el fármaco mientras son compatibles con el revestimiento del pulmón o el tensoactivo pulmonar. Aunque no está vinculado por ninguna teoría particular, se cree que la formulación de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos de la presente descripción tiene un efecto de depósito en el pulmón. Como tal, el antibiótico glucopeptídico basado en lípidos mantiene su biodisponibilidad terapéutica durante un período de tiempo después de que se haya completado la administración por inhalación. De acuerdo con algunas modalidades, este período de tiempo es más largo que la cantidad de tiempo que el antibiótico glucopeptídico libre permanece terapéuticamente disponible. Por ejemplo, la biodisponibilidad terapéutica del antibiótico glucopeptídico basado en lípidos puede ser mayor que 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 días después del tratamiento, o incluso más de dos semanas después de la administración.

Según algunas modalidades, al menos aproximadamente el 25 % del antibiótico glucopeptídico se asocia con el liposoma después de la nebulización. De acuerdo con otra modalidad, al menos aproximadamente el 50 % o al menos aproximadamente el 60 % del antibiótico glucopeptídico se asocia con el liposoma después de la nebulización. De acuerdo con otra modalidad, aproximadamente 50 a 95 %, aproximadamente 50 a 80 % o aproximadamente 60 a 75 % del antibiótico glucopeptídico se asocia con el liposoma después de la nebulización.

De acuerdo con algunas modalidades, el antibiótico glucopeptídico basado en lípidos estabilizado se administra por vía intravenosa, subcutánea, oral, nasal, intraperitoneal, sublingual, bucal, transdérmica, por implante subcutáneo o subdérmico, o intramuscularmente.

De acuerdo con algunas modalidades, el antibiótico glucopeptídico basado en lípidos estabilizado se administra mediante inyección. De acuerdo con modalidades adicionales, el antibiótico glucopeptídico basado en lípidos estabilizado se administra mediante inyección intravenosa. De acuerdo con otra modalidad, la administración es menos frecuente y/o tiene un índice terapéutico mejorado en comparación con la inyección del fármaco libre o una forma parenteral del fármaco. Adicionalmente, el tiempo para administrar la dosis terapéutica deseada de antibiótico glucopeptídico se reduce en comparación con la inyección del fármaco libre. Por lo tanto, en algunas modalidades, la formulación de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos es más efectiva que la inyección de la misma cantidad de fármaco libre. De acuerdo con otra modalidad, el tiempo hasta la recurrencia de la infección bacteriana o la necesidad de una intervención médica se extiende a un período de tiempo más largo en comparación con el tratamiento con la misma dosis de vancomicina inyectada libre. De acuerdo con algunas modalidades, la composición de antibiótico glucopeptídico basado en lípidos estabilizada se administra a una dosis de aproximadamente 50 a 1000 mg/día, aproximadamente 100 a 500 mg/día, o aproximadamente 250 a 500 mg/día. De acuerdo con otra modalidad, la dosis es de aproximadamente 100 mg/día. De acuerdo con otra modalidad, la



se administra a una dosis de aproximadamente 70 mg/kg de peso corporal. De acuerdo con otra modalidad, la composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada se administra a una dosis de aproximadamente 80 mg/kg de peso corporal. De acuerdo con otra modalidad, la composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada se administra a una dosis de aproximadamente 90 mg/kg de peso corporal. De acuerdo con otra modalidad, la composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada se administra a una dosis de aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal. De acuerdo con otra modalidad, la composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada se administra a una dosis de aproximadamente 110 mg/kg de peso corporal. De acuerdo con otra modalidad, la composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada se administra a una dosis de aproximadamente 120 mg/kg de peso corporal. De acuerdo con otra modalidad, la composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada se administra a una dosis de aproximadamente 130 mg/kg de peso corporal. De acuerdo con otra modalidad, la composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada se administra a una dosis de aproximadamente 140 mg/kg de peso corporal. De acuerdo con otra modalidad, la composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada se administra a una dosis de aproximadamente 150 mg/kg de peso corporal. De acuerdo con otra modalidad, la composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada se administra a una dosis de aproximadamente 160 mg/kg de peso corporal. De acuerdo con otra modalidad, la composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada se administra a una dosis de aproximadamente 170 mg/kg de peso corporal. De acuerdo con otra modalidad, la composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada se administra a una dosis de aproximadamente 180 mg/kg de peso corporal. De acuerdo con otra modalidad, la composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada se administra a una dosis de aproximadamente 190 mg/kg de peso corporal. De acuerdo con otra modalidad, la composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada se administra a una dosis de aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal. De acuerdo con otra modalidad, la composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada se administra a una dosis de aproximadamente 250 mg/kg de peso corporal. De acuerdo con otra modalidad, la composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada se administra a una dosis de aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal.

De acuerdo con algunas modalidades, la composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada se administra por vía intratraqueal. De acuerdo con otra modalidad, la composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada se administra por inhalación. De acuerdo con algunas modalidades, la composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada se administra a través de un nebulizador. De acuerdo con otra modalidad, la administración se realiza por vía parenteral. De acuerdo con otra modalidad, la administración se realiza por vía intravenosa. De acuerdo con otra modalidad, la administración se produce por vía intramuscular. De acuerdo con otra modalidad, la administración se produce por vía intraperitoneal.

De acuerdo con otra modalidad, la composición se administra 1 vez a 4 veces al día. De acuerdo con otra modalidad, la composición se administra una vez al día, dos veces al día, tres veces al día o cuatro veces al día. De acuerdo con otra modalidad, la composición se administra en un ciclo de tratamiento diario durante un período de tiempo, o se administra en un ciclo cada segundo día, cada tercer día, cada cuarto día, cada quinto día, cada sexto día o una vez a la semana durante un período de tiempo, el período de tiempo es de una semana a varios meses, por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 semanas, o 1, 2, 3, 4, 5 o 6 meses.

La invención descrita puede llevarse a la práctica en otras formas específicas sin apartarse de los atributos esenciales de la misma y, en consecuencia, se debe hacer referencia a las reivindicaciones anexas, en lugar de a la descripción anterior, como indicadoras del alcance de la invención.

## EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se exponen para proporcionar a los expertos en la materia una descripción y descripción completas de cómo hacer y usar la presente invención, y no pretenden limitar el alcance de lo que los inventores consideran como su invención ni pretenden representar que los experimentos más abajo sean todos o los únicos experimentos realizados. A menos que se indique lo contrario, las partes son las partes en peso, el peso molecular es el peso molecular promedio, la temperatura es en grados centígrados, y la presión es la atmosférica o cercana.

Ejemplo 1. Estabilidad de la Vancomicina en Solución Acuosa

### Reactivos y equipos

El colesterol (Núm. de catálogo 700000P) y la dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC, Núm. de catálogo 850355P) se adquirieron de Avanti Polar Lipids Certified Reference Standard. El cloruro de vancomicina (lote HVN0701303) se adquirió de North China Pharmaceutical Group. El metanol (grado HPLC, Núm. de catálogo AH230-4), acetonitrilo (grado HPLC), hidróxido de amonio (grado HPLC) se adquirieron de Burdick & Jackson. El ácido acético glacial (grado HPLC; JT9515-3) y el cloruro de sodio (reactivo ACS; Núm. de catálogo 3628-05) se adquirieron de JT Baker. El agua purificada se preparó mediante el uso de agua Milli-Q 18.0 MΩ.

La cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) es de Shimadzu (10AVP equipado con detectores de UV y el

detector de aerosol cargado CORONA (CAD) y el software HPLC es de LC Solutions <sup>TM</sup>). La centrifuga multipropósito refrigerada (5810R) es de Eppendorf (Westbury, NY).

Ensayo de HPLC HILIC fase normal con vancomicina

5 Se realizó un análisis de HPLC HILIC de fase normal con vancomicina mediante el uso de un sistema de HPLC Shimadzu 10AVP equipado con detector de UV (CAD opcional) en las siguientes condiciones:

- 10 • Columna: ZIC-HILIC 150 x 4,6 mm, 3,5  $\mu$ m, 200 A (SeQuant)
- Temperatura de la columna: 30 C
- Fase móvil: Acetonitrilo 37 %, metanol 24 %, agua 39 %, ácido acético 0,08 %, hidróxido de amonio 0,02 %
- 15 • Velocidad de flujo: 0,5 mL/min, Isocrático
- Volumen de inyección: 20  $\mu$ L
- Las muestras se disuelven en la fase móvil. Se puede usar una mezcla de fase móvil con n-propanol 4: 1 cuando se preparan muestras que contienen lípidos.
- 20 • Estándares de vancomicina: intervalo útil 10-200 mg/ml, disueltos en fase móvil. La curva de calibración se ajusta mediante una función lineal.
- 25 • Detector de UV: Longitud de onda 280 nm
- Cromatograma: tiempo de retención para
- 30 CDP-I-M: aproximadamente 14 min
- CDP-I-m: aproximadamente 16 min
- Vancomicina: aproximadamente 24 min
- 35 picos principales adicionales se encuentran en: 20, 22, 27 min. Tiempo total de registro 35 min.

Ensayo de HPLC de fase inversa con vancomicina

40 Se realizó un ensayo de HPLC de fase inversa con vancomicina (que no se puede utilizar para muestras que contienen lípidos) mediante el uso de un sistema de HPLC Shimadzu 10AVP equipado con detector de UV (CAD opcional) en las siguientes condiciones:

- Columna: Atlantis® dC18, 5 $\mu$ , 250 x 4,6 mm (Waters)
- 45 • Fase móvil A: acetonitrilo 5 %, acetato de amonio 15 mM, pH 6,0. Fase móvil B: acetonitrilo 20 %, acetato de amonio 15 mM, pH 6,0. Solución de acetato de amonio 1 M, pH 6,0: aproximadamente 6 % de ácido acético glacial (1 M) y 9 % de solución de hidróxido de amonio 30 %.
- 50 • Velocidad de flujo: 1 mL/min, gradiente binario

Tiempo (minutos)	Solvente B (%)
0	15
15	20
25	35
35	60
40	100
45	100
50	15
55	15

- 65 • Volumen de inyección: 20  $\mu$ L

- Las muestras se disuelven en la fase móvil.
  - Estándares de vancomicina: intervalo útil 10-200 mg/ml, disueltos en fase móvil. La curva de calibración se ajusta mediante una función lineal.
- 5 Detector de UV: Longitud de onda 280 nm
- Cromatograma: tiempo de retención para
- 10 CDP-I-M: aproximadamente 7 min  
 CDP-I-m: aproximadamente 16 min  
 Vancomicina: aproximadamente 26 min
- 15 Tiempo total de registro 55 min  
 Ensayo de vancomicina por UV-Vis
- 20 Las muestras a analizar se disolvieron en solución de n-propanol/H<sub>2</sub>O (60/40, vol/vol) de modo que las concentraciones finales de vancomicina HCl estuvieran entre 0 µg/ml y 200 µg/ml. La predilución con H<sub>2</sub>O puede ser necesario si la concentración de vancomicina en la muestra original es > 10 mg/ml. Las concentraciones de las muestras se calcularon comparando su absorbancia a 280 nm con la de una curva estándar lineal (los estándares se prepararon a partir de materia prima a 0, 50, 100, 150 y 200 µg/ml).
- 25 Alternativamente, las muestras se disolvieron en la fase móvil usada para el método HPLC HILIC mezclado con n-propanol a 3:1 vol. En este último caso, el coeficiente de extinción de vancomicina fue de 5,4 mg/ml-1cm-1, o aproximadamente 7800 M-1cm-1 (1A por 185 µg/ml)
- 30 Ensayo de HPLC con lípidos
- Se realizó un ensayo de HPLC con lípidos mediante el uso de un sistema de HPLC Shimadzu 10AVP equipado con un detector de aerosol de carga de corona (CAD) bajo las siguientes condiciones y parámetros:
- 35 • Columna: Phenomenex Luna 3µ, C8 (2), 75 x 4,6 mm  
 • Temperatura de la columna: 30 °C  
 • Fase Móvil: Acetonitrilo 43 %, n-Propanol 43 %, agua 14 %, ácido acético 0,1 %, TEA 0,1 %.
- 40 • Velocidad de flujo: 1 mL/min, Isocrático  
 • Volumen de inyección: 20 µL
- 45 • Las muestras se disolvieron en la Solución A: Acetonitrilo 30 %, n-Propanol 30 %, agua 40 %  
 • Estándares de lípidos (DPPC/Colesterol 20/10, 30/15 y 40/20 µg/mL)  
 • La calibración se realiza mediante una función lineal.
- 50 • Cromatograma: tiempo de retención para el colesterol ~ 4 min, DPPC ~ 6 min, tiempo total de registro 10 min
- Muestras de solución de vancomicina para el estudio de estabilidad
- 55 Las muestras de solución de vancomicina (1 ml de 200 mg/ml) se colocaron en viales de vidrio de 4 ml y se incubaron a la temperatura indicada. Las muestras seleccionadas también se incubaron a una concentración menor (20 mg/ml).
- 60 Ensayo de HPLC HILIC de fase normal para vancomicina
- 65 Anteriormente, se desarrolló un ensayo de HPLC de fase inversa y se usó en el primer estudio sobre el desarrollo de vancomicina liposomal (publicación de EE. UU. Número US 2009-0104257, titulada "Liposomal Vancomycin Formulations"). El método empleó una columna Atlantis® dC18 (Waters) y usó un gradiente de fase móvil binario con una concentración de acetonitrilo que cambió de 7 % a 20 % en agua. La fase móvil, sin embargo, era demasiado polar para disolver muestras que contenían lípidos. Se intentó la extracción de la fase orgánica pero tuvo desafíos.

En la presente descripción, se desarrolló un nuevo ensayo, es decir, un ensayo de HPLC de fase normal HILIC (Cromatografía Líquida de Interacción Hidrofílica). El nuevo ensayo usa una columna ZIC-HILIC (SeQuant) y separa los compuestos por diferencias polares. Además, el método HILIC puede usar una fase móvil menos polar y, por lo tanto, es capaz de disolver tanto la vancomicina como el lípido (consulte la sección de Materiales y Métodos).  
 5 Particularmente, la fase móvil se seleccionó como: Acetonitrilo 37 %, Metanol 24 %, agua 39 %, ácido acético 0,08 %, hidróxido de amonio 0,02 %. Los inconvenientes de este método son: alta (pero manejable) sensibilidad a la composición de la fase móvil y picos más amplios en comparación con el ensayo RP. Ver la Figura 4 para un cromatograma típico.

10 Estabilidad química de la vancomicina en solución acuosa.

Las muestras de soluciones de vancomicina a una concentración de 200 mg/ml y pH 5,0, 5,5, 6,0 y 6,5 se prepararon al añadir la cantidad apropiada de solución de NaOH (50 mM o 100 mM). En muestras tamponadas, se añadió una cantidad apropiada de tampón o aditivo de aminoácido. Los valores de pH se eligieron para cubrir el  
 15 intervalo entre los valores aceptables de pH más bajos y más altos, que incluyen pH 5,0 por razones de estabilidad de lípidos y pH 6,5, por encima del cual se espera que la degradación sea prácticamente imposible.

Se eligió la concentración de 200 mg/ml para mimetizar lo que podría ser un alto nivel intraliposomal pero no fue mayor que esto por motivos prácticos de manipulación. Todas las muestras fueron soluciones líquidas después de la  
 20 preparación. Durante la incubación, la mayoría de las muestras se convirtieron en una consistencia similar a un gel y luego se solidificaron en una forma similar a la cera. En algunas muestras con un alto nivel de degradación, se observaron gránulos de cristal embebidos en el gel formado.

El experimento comenzó con las muestras de vancomicina, en las que el pH se ajustó mediante la adición de NaOH o una base orgánica (por ejemplo, Tris-base, etanol amina (EOA) o trietanol amina (TEOA)) como se muestra en la  
 25 Tabla 7. Para la comparación, también se prepararon soluciones de menor concentración (20 mg/ml) al diluir muestras de 200 mg/ml 10 veces en agua. Las muestras se incubaron a 4 °C (en refrigerador) y a temperatura ambiental (aproximadamente 23 °C, lo que se denomina en la presente descripción "temperatura ambiente" o "RT").

30

Tabla 7. Muestras con pH ajustado por NaOH o bases orgánicas.		
Base usada	pH	Base añadida mol/mol
NaOH	5,0	0,16
	5,5	0,18
	6,0	0,20
	6,5	0,28
TRIS	6,0	0,22
	6,5	0,31
TEOA	6,0	0,23
EOA	6,5	0,30
TEOA (Trietanol amina), EOA (Etanol amina)		

50 Tabla 8. Degradación de la vancomicina: Efecto del pH, presencia de tampones orgánicos, etanol e iones de amonio, Temperatura = 4 °C

55

Muestra	(CDPI-m + CDPI-M)% a la semana:						Pendiente %/p	R <sup>2</sup>
	0	1	2	4	8	12		
200 mg/ml								
NaOHpH5	0,5	0,68	0,74	0,93	1,40	1,54	0,09	0,97
NaOHpH55	0,5	0,73	1,07	1,11	1,67	2,39	0,15	0,98
NaOHpH6	0,5	0,74	1,38	1,69	2,60	2,90	0,20	0,94
60 NaOHpH65	0,5	1,07	1,66	2,55	5,78	4,46	0,39	0,78
NaOHpH5+NH4Cl	0,5	0,77	0,80	0,92	1,60	1,77	0,11	0,96
NaOHpH6	0,5	0,74	1,38	1,69			0,31	0,92

65

	NaOHpH6+EtOH	0,5	0,67	1,19	2,28		0,46	0,97
	TrispH6	0,5	0,69	1,47	1,82		0,35	0,91
	TEOApH6	0,5	0,79	1,04	2,11		0,40	0,97
	EOApH6	0,5	0,79	1,22	2,19		0,43	0,99
5	NaOHpH6,5	0,5	1,07	1,66	2,55		0,51	0,99
	NaOHpH6,5+EtOH	0,5	0,93	2,06	2,15		0,43	0,81
	TrispH6,5	0,5	1,32	2,20	2,78		0,56	0,93
	TEOApH6,5	0,5	1,15	1,78	2,87		0,59	1,00
10	EOApH6,5	0,5	0,98	1,94	3,08		0,66	0,99

Muestra	(CDPI-m + CDPI-M)% a la semana:						Pendiente %/p	R <sup>2</sup>	
	0	1	2	4	8	12			
15	20 mg/ml	0	1	2	4	8	12		
	NaOHpH5	0,5	0,90	1,24	1,69	3,29	4,52	0,34	1,00
	NaOHpH55	0,5	1,23	1,34	2,29	3,59	4,80	0,35	0,99
	NaOHpH6	0,5	1,34	1,61	2,09	3,09	3,31	0,22	0,90
20	NaOHpH65	0,5	1,11	2,05	2,97	2,16	2,42	0,12	0,38

25 A mayor concentración y menor pH, la vancomicina fue más estable (Tabla 8, Figura 5). A baja concentración, el efecto parecía poco claro o incluso invertido. La principal diferencia en las muestras de baja y alta concentración fue su estado físico. A alta concentración, la vancomicina con el tiempo formó una estructura similar a un gel. A baja concentración, se mantuvo líquida hasta que comenzó a formarse un precipitado blanco. La exclusión de los iones de sodio y el uso de bases de tampón orgánico en su lugar para ajustar el pH no modificaron notablemente la cinética de degradación (Figura 6).

30 En general, el gráfico de resumen en la Figura 7 muestra que a alta concentración y bajo pH, la vancomicina puede ser algo estable con una velocidad de degradación de aproximadamente 0,1% por semana. Esto, sin embargo, no se cree que sea lo suficientemente bueno como para desarrollar un

35 producto comercial práctico. La adición de una cantidad equimolar de iones de amonio (NH<sub>4</sub>Cl) no mejoró la estabilidad de la vancomicina. El etanol al 10 % evitó eficientemente la gelificación de la vancomicina y la precipitación, pero de nuevo no disminuyó su velocidad de degradación.

40 A temperatura ambiente, las velocidades de degradación fueron aproximadamente diez veces más altas, pero los datos mostraron una mayor variabilidad (Tabla 9 y Figuras 8-10).

Tabla 9. El efecto del pH, la presencia de tampones orgánicos, etanol e iones de amonio en la degradación de la vancomicina a temperatura ambiente (RT)

Muestra	(CDPI-m + CDPI-M)% a la se						Pendiente %/p	R <sup>2</sup>	
	0	1	2	4	8	12			
45	200 mg/ml	0	1	2	4	8	12		
	NaOHpH5	0,5	1,34	2,47	6,28	10,37	17,3	1,39	0,99
	NaOHpH55	0,5	1,86	3,30	5,97	11,0	16,2	1,30	1,00
50	NaOHpH6	0,5	2,04	3,23	6,66	14,0		1,69	1,00
	NaOHpH65	0,5	3,16	5,36	11,1	11,8		1,42	0,83
	NaOHpH5+NH <sub>4</sub> Cl	0,5	1,49	1,99	3,63	9,4		1,10	0,97
55	NaOHpH6	0,5	2,04	3,23	6,66			1,53	1,00
	NaOHpH6+EtOH	0,5	2,27	3,65	5,86			1,32	0,99
	TrispH6	0,5	2,25	4,23	11,9			2,88	0,96
	TEOApH6	0,5	2,85	5,12	7,36			1,70	0,96
60	EOApH6	0,5	2,45	5,79	7,38			1,75	0,92
	NaOHpH6,5	0,5	3,16	9,65	11,1			2,77	0,86

65

NaOHpH6,5+EtOH	0,5	2,92	4,51	7,87	1,80	0,99		
TrispH6,5	0,5	3,32	5,05	8,16	1,86	0,98		
TEOApH6,5	0,5	3,38	7,97		3,73	0,98		
EOApH6,5	0,5	3,70	8,25	9,79	2,34	0,88		
5								
Muestra	(CDPI-m + CDPI-M)% a la semana:						Pendiente	R <sup>2</sup>
Temperatura RT	0	1	2	4	8	12	%/p	
NaOHpH5	0,5	2,12	2,87	6,03	10,8	19,5	1,53	0,98
NaOHpH55	0,5	2,22	4,44	5,15	5,08	13,6	0,89	0,84
NaOHpH6	0,5	2,80	4,89	7,97	9,85		1,13	0,89
NaOHpH65	0,5	4,16	9,65	10,8	11,3		1,20	0,64

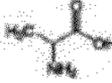
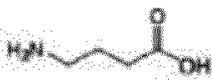
15 No hubo un efecto claro de los tampones, iones de amonio o etanol añadido. La alta variabilidad en los datos podría explicarse por la naturaleza no homogénea de las muestras después de una larga incubación a temperatura ambiente. Las muestras se solidificaron y exhibieron una serie de gránulos cristalinos embebidos dentro. La toma de una alícuota de la muestra para el análisis a menudo resultó en obtener una porción de muestra de consistencia variable.

20 Ejemplo 2. Efecto de los aditivos de aminoácidos sobre la estabilidad química de la vancomicina

25 Se sabe que algunos péptidos tan cortos como de dos o tres aminoácidos pueden unirse fuertemente a la vancomicina y así estabilizar su estructura contra la desamidación (Harris y otros, 1985, J. Antibiot, 38 (1): 51-7). Se han identificado dos de tales péptidos, es decir, Ac-D-Ala-D-Ala y Di-Ac-L-Lys-D-Ala-D-Ala. Si bien podrían usarse para proporcionar una mejor estabilidad de la vancomicina, no son medios rentables para mejorar la estabilidad de la vancomicina.

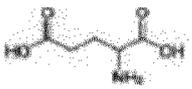
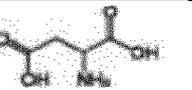
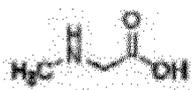
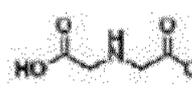
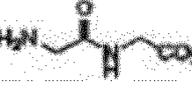
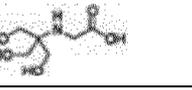
30 A continuación se muestra una lista de los aminoácidos identificados para la prueba (Tabla 10). Los aminoácidos se añadieron en una base de mol por mol, a menos que se indique lo contrario. El pH final se ajustó a pH 5,0 o pH 5,5 donde se indicó mediante la adición de una cantidad apropiada de NaOH. Las muestras a una concentración de 200 mg/ml se colocaron 1 ml cada una en viales de vidrio de 4 ml y se incubaron a una cierta temperatura controlada. Las muestras se analizaron mediante HPLC HILIC y el % de CDP se calculó como una suma de los % de CDP-I-m y CDP-I-M para el total de vancomicina y sus productos.

35 Tabla 10. Aminoácidos y derivados usados en el estudio de estabilidad.

Aminoácido	Estructura química
ALA-ALA	
GLY, Glicina	
ALA Alanina ácido 2-Aminopropiónico	
bALA, beta-alanina ácido 3-aminopropiónico	
3-ABA ácido 3-aminobutanoico	
GABA ácido 4-Aminobutanoico	

65

5  
10  
15  
20  
25

GLU, ácido glutámico ácido 2-aminopentanodioico	
ASP, ácido aspártico ácido 2-aminobutanodioico	
Sarcosina N-Metilglicina	
IDAA Ácido iminodiacético	
GLY-GLY Glicil-glicina	
Bicina	
Tricina	

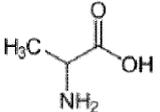
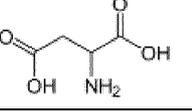
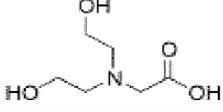
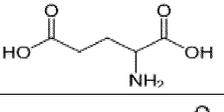
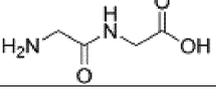
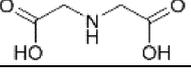
Una tabla detallada de datos de estabilidad a 4 °C se presenta en la Tabla 11 y la Figura 11. Se encontró una diferencia significativa en la velocidad de degradación, con la peor velocidad encontrada para las muestras incubadas con L-ALA, b-ALA, 3-ABA y GLY. Al mismo tiempo, se observó una gran mejora al usar Bicina, ácido imino-diacético (IDAA), glicilglicina (GLY-GLY) y GLU a una relación molar de 2:1 con vancomicina. Se observó una velocidad tan baja como 0,01 % por semana para algunos compuestos, incluyendo Bicina, IDAA y GLY-GLY. En comparación, los compuestos de control que no comprenden un aminoácido o derivado del mismo mostraron una velocidad de 0,09 %. Por lo tanto, la composición de antibiótico glucopeptídico estabilizada que comprende un aminoácido tal como, por ejemplo, Bicina, IDAA o GLY-GLY fue al menos un 88 % más estable a 4 °C que un antibiótico glucopeptídico que no comprende un aminoácido o derivado del mismo.

Tabla 11. Tabla de datos de degradación de la vancomicina: Efecto de los aditivos de aminoácidos a 4 °C.

40  
45  
50  
55  
60  
65

Aminoácido añadido	(CDPI-m + CDPI-M) % a la semana:						Pendiente %/p
	0	1	2	4	8	12	
NaOHpH5	0,50	0,61	0,69	0,93	1,39	1,49	0,09
bALA	0,60	0,81	0,89	1,07	2,09	3,18	0,21
ALA	0,60	0,69	0,76	0,97	1,46	2,34	0,14
GABA pH5,5	0,60	0,91	0,89	1,11	1,08	1,81	0,08
GLY	0,60	0,76	0,77	0,96	1,68	2,14	0,13
D-ALA	0,60	0,74	0,70	0,92	1,48	1,27	0,07
3-ABA	0,60	0,65	0,57	0,95	1,57	2,29	0,15
GLU_NH3	0,60	0,83	0,72	0,84	1,44	2,03	0,12
D-GLUt	0,60	0,68	0,75	0,89	1,14	1,43	0,07
ASP	0,60	0,75	0,65	0,82	1,20	1,09	0,05
D-ASP	0,60	0,74	0,74	0,63	1,03	1,35	0,06
Bicina	0,60	0,66	0,58	0,61	0,77	0,67	0,01
Tricina	0,60	0,62	0,78	0,69	1,02	1,32	0,06
Sarcosina	0,54	0,65	0,70	1,11	1,08		0,07
IDAA	0,50	0,54	0,66	0,74	0,56		0,01
GLY-GLY	0,60	0,66	0,50	0,66	0,69		0,01
GLUt2pH5	0,60	0,61	0,67	0,86	0,92	0,87	0,03
GLUt2pH5,5	0,60	0,82	1,06	0,79	0,83	1,29	0,04

Tabla 12. Tabla de datos de degradación de la vancomicina: Velocidad de degradación a 4 °C con aditivos de aminoácidos con relación al control.

Aminoácido	Estructura	Velocidad de degradación con relación al control.
D-ALA D-Alanina		0,36 % peso/semana
ASP Ácido aspártico		0,42 % peso/semana
Bicina		0,18 % peso/semana
D-GLU Ácido D-glutámico		0,37 % peso/semana
GLY-GLY Glicilglicina		0,31 % peso/semana
IDAA Ácido iminodiacético		0,24 % peso/semana

Un estudio similar realizado para muestras a temperatura ambiente se presenta en la Tabla 13 y la Figura 12. Algunos de los aminoácidos que no funcionaron muy bien a 4 °C fueron mucho mejores para estabilizar la vancomicina a temperatura ambiente. GABA, D-ALA, D-GLU y ASP redujeron la degradación a aproximadamente 0,2 a 0,4 % por semana, en comparación con aproximadamente 1,4 % por semana en el control. Por lo tanto, la composición de antibiótico glucopeptídico estabilizada que comprende un aminoácido o un derivado del mismo como, por ejemplo, GABA, D-ALA, D-GLU o ASP fue aproximadamente 71,4 % a aproximadamente 85,7 % más estable a temperatura ambiente que un antibiótico glucopeptídico que no comprende un aminoácido o derivado del mismo.

Tabla 13. Tabla de datos de degradación de la vancomicina: Efecto de los aditivos de aminoácidos a temperatura ambiente (RT).

Muestra	(CDPI-m + CDPI-M)% a la semana:						Pendiente %/p	Relación RT/4C
	0	1	2	4	8	12		
NaOHpH5	0,50	1,18	2,80	6,58	9,89	18,10	1,43	16,3
b-ALA	0,50	2,31	3,40	9,04	12,27	25,30	1,95	9,1
ALA	0,50	1,76	3,35	9,39	9,02	31,45	2,29	16,3
GABApH5,5	0,50	2,20	3,18	4,23	4,44	6,44	0,41	5,0
GLY	0,50	1,56	3,24	6,14	17,19	21,04	1,85	14,0
D-ALA	0,50	1,35	1,61	1,73	2,49	3,56	0,22	3,3
3-ABA	0,50	1,51	3,03	6,03	9,23	19,28	1,48	10,1
GLU_NH3	0,50	1,94	6,20	4,05	7,42	10,22	0,71	6,1
D-GLUt	0,50	1,57	1,93	1,68	4,17	5,35	0,38	5,6
ASP	0,50	0,80	2,22	2,27	3,24	4,81	0,33	7,0
D-ASP	0,50	1,46	2,47	3,80	5,97	7,08	0,54	9,3
Bicina	0,50	0,89	1,47	3,21	6,76	10,96	0,89	99,4
Tricina	0,50	1,15	2,09	6,21	9,66	17,63	1,41	23,9
Sarcosina	0,54	1,17	2,33	6,48	11,47		1,44	19,8
IDAA	0,60	2,25	2,76	5,39	10,07		1,17	145
GLY-GLY	0,66	0,72	1,24	2,80	5,92		0,69	60,3

La relación de la velocidad de conversión a temperatura ambiente (RT) y la velocidad a 4 °C se calcula en la última columna en la Tabla 13. Esta relación varía dramáticamente, de 3,3 para D-ALA a 145 para IDAA. Esto podría indicar que diferentes AA afectan de manera diferente la reacción de conversión de vancomicina a CDP. Sin estar limitado por la teoría, la velocidad podría haber cambiado a través de un cambio en la energía de activación, o a través de un cambio en otros factores, tal como la orientación del grupo funcional o la probabilidad de colisión.

Una forma de estudiar esos factores es determinar la velocidad de conversión a diferentes temperaturas y presentar los datos en forma de una gráfica de Arrhenius. Una gráfica de Arrhenius muestra el logaritmo de las constantes cinéticas (ln(k), eje de ordenadas) representadas contra el inverso de la temperatura (1/T, abscisa). Para un solo proceso activado térmicamente de velocidad limitada, una gráfica de Arrhenius da una línea recta desde la cual se pueden determinar la energía de activación y el factor pre-exponencial.

La ecuación de Arrhenius se puede escribir como:

$$\ln(k) = \ln(A) - \frac{E_a}{R} \left( \frac{1}{T} \right)$$

donde:

k = Constante de velocidad

A = factor pre-exponencial

E<sub>a</sub> = Energía de activación

R = constante de los gases

T = temperatura absoluta, K

Cuando se grafica de la manera descrita anteriormente, el valor de la "intersección en y" corresponderá a ln(A), y la pendiente de la línea será igual a -E<sub>a</sub>/R. El factor preexponencial, A, es una constante de proporcionalidad que tiene en cuenta varios factores, tales como la frecuencia de colisión y la orientación de las partículas que reaccionan.

Tabla 14, Degradación de la vancomicina a varias temperaturas diferentes controladas,

Temp	50	40	30	23	15	4	Pendiente	E	R <sup>2</sup>
10 <sup>3</sup> /T	3,10	3,19	3,30	3,38	3,47	3,61	K	kJ/mol	
Muestra	velocidad de CDP-I % / semana								
V_NaOH	42,44	13,53	3,48	1,67	0,81	0,15			
V_Bicina2	28,88	4,91	1,01	0,40	0,14	0,01			
V_GLYGLY1	33,90	6,00	2,03	1,14	0,22	0,05			
V_GLYGLY1,5	25,78	3,69	1,57	0,87	0,23	0,04			
V_GLYGLY2	33,12	6,19	1,70	0,97	0,25	0,04			
V_GLU2	38,46	5,18	1,50	0,95	0,33	0,05			
	Ln (velocidad de CDP-I)								
V_NaOH	3,75	2,60	1,25	0,51	-0,21	-1,92	-10,8	89,7	0,99
V_Bicina2	3,36	1,59	0,01	-0,92	-2,00	-4,57	-14,8	123	0,99
V_GLYGLY1	3,52	1,79	0,71	0,13	-1,52	-3,06	-12,5	104	0,99
V_GLYGLY1,5	3,25	1,31	0,45	-0,14	-1,46	-3,23	-11,9	99	0,98
V_GLYGLY2	3,50	1,82	0,53	-0,03	-1,39	-3,32	-12,8	106	0,99
V_GLU2	3,65	1,64	0,40	-0,06	-1,11	-3,07	-12,2	102	0,98

Para esta evaluación se usaron muestras de vancomicina a 200 mg/ml y pH ajustado a pH 5,5. De la pendiente de la línea ajustada en la gráfica de Arrhenius (Figura 13), se ha determinado la energía de activación para la conversión de vancomicina a CDP (Tabla 14). En una muestra de control sin aminoácido, la energía de activación fue 89,7 kJ/ml. Todos los aminoácidos ensayados aumentaron la energía de activación, con Bicina que conduce a un aumento de aproximadamente 123 kJ/mol.

Ejemplo 3. Estabilidad de las formulaciones liposomales de vancomicina-aminoácido

Tres formulaciones (ver la Tabla 15) de vancomicina liposomal se prepararon mediante el uso del proceso de infusión de 3 corrientes mostrado en la Figura 14.

5

Tabla 15. Composición de los lotes de vancomicina liposomal usados para el estudio de estabilidad.			
Lote	AA	Composiciones lipídicas	Lavado con NaCl
L-VGLU0330	GLU	DPPC/Col (50:50 % en moles)	0,90 %
L-VDGLU0405	D-GLU	DPPC/DPPG/Col (47,5:5:47,5 % en moles)	1,50 %
LPG-VGLU to408	GLU	DPPC/Col (50:50 % en moles)	1,50 %

10

15 Los liposomas se lavaron y se concentraron a aproximadamente 20 mg/ml de lípido. La relación fármaco:lípido fue aproximadamente 0,2. Aproximadamente 1 ml de cada muestra se incubó a 4 °C y a temperatura ambiente. Con el tiempo los liposomas se asentaron en los dos primeros lotes. El sobrenadante en esas muestras se analizó para determinar la presencia de vancomicina como una medida de vancomicina libre. La degradación de la vancomicina total se midió después de agitar la muestra y tomar una alícuota de 10 ml.

20

Los datos se presentan en la Tabla 16 y las Figuras 15 y 16. De este tiempo de incubación limitado, se puede ver que la estabilidad de la vancomicina dentro de los liposomas es comparable o mejor que en una solución de vancomicina con GLU añadido. Por ejemplo, la velocidad de vancomicina - GLU (1:1) fue de 0,12 % por semana (Tabla 11), en comparación con 0,025 a 0,035 % por semana (Tabla 16) cuando se encapsula en liposomas.

25

Además, una estimación de la vancomicina libre basada en el nivel de vancomicina en el sobrenadante indica una pérdida moderada o baja a 4 °C y a temperatura ambiente (**Figuras 17 y 18**, respectivamente). Por lo tanto, las composiciones de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizadas de la presente descripción son inesperadamente más estables en comparación con las composiciones de antibiótico glucopeptídico que no se basan en lípidos y/o no comprenden un aminoácido o derivado del mismo.

30

35

Tabla 16. Velocidad de degradación de vancomicina-GLU dentro de los liposomas		
Lote	Velocidad de degradación, %/p	
	4 °C	RT
L-VGLU0330	0,035	0,76
L-VDGLU0405	0,028	0,47
LPG-VGLU0408	0,025	0,89

40

45 En resumen, los datos indican que la adición de aminoácidos y sus derivados afectó notablemente la velocidad de degradación de la vancomicina. Los aminoácidos más prometedores fueron Bicina, ácido imino-diacético (IDAA), glicilglicina (GLY-GLY) y GLU (cuando se usan a una relación molar de 2:1 con vancomicina). A 4 °C, se observaron velocidades de degradación tan bajas como 0,01 % por semana. Las gráficas de Arrhenius para la degradación en presencia de aminoácidos importantes podrían ajustarse bien a una función lineal. Los datos sugirieron que la mejora en la estabilidad es debido a un aumento en el valor de energía de activación de 87 kJ/mol hasta 120 kJ/mol. Además, la encapsulación en liposomas de las composiciones de vancomicina-aminoácido mostró una estabilidad química superior.

50

Ejemplo 4. Estabilidad del antibiótico glucopeptídico-aminoácido liposomal

55 Formulaciones

Las formulaciones de antibiótico glucopeptídico liposomal que comprenden teicoplanina, telavancina, oritavancina, decaplanina o dalbavancina se preparan mediante el uso del proceso de infusión de 3 corrientes que se muestra en la Figura 14. Los componentes lipídicos en las formulaciones comprenden DPPC, DPPC + colesterol, DPPG, DPPG + colesterol, DPPC + DPPC + colesterol, o POPC. Los componentes de aminoácidos en las formulaciones comprenden Bicina, GLU, GLY-GLY, IDAA, ASP o D-ALA.

60

Los liposomas se lavan y se concentran a aproximadamente 20 mg/ml de lípido. Aproximadamente 1 ml de cada muestra se incubó a 4 °C y a RT. Para evaluar la estabilidad del antibiótico glucopeptídico en la formulación, se analiza el sobrenadante para determinar el antibiótico glucopeptídico libre. La degradación del antibiótico

65

glucopeptídico total se mide después de agitar la muestra y tomar una alícuota de 10 µL.

Aunque la invención se ha descrito con referencia a las modalidades específicas de esta, los expertos en la materia deberán comprender que pueden realizarse diversos cambios y los equivalentes pueden sustituirse sin apartarse del verdadero alcance de la invención. Además, pueden realizarse muchas modificaciones para adoptar una situación particular, material, composición en cuestión, proceso, etapa o etapas de un proceso, al alcance objetivo de la invención. Se pretende que todas estas modificaciones estén dentro del alcance de las reivindicaciones anexas a la presente.

10 Declaraciones de la invención

S1. Una composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada que comprende: (a) un componente lipídico; (b) un componente antibiótico glucopeptídico; y (c) un aminoácido o un derivado del mismo, en donde el aminoácido o el derivado del mismo estabiliza el antibiótico glucopeptídico.

S2. La composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada según la declaración S1, en donde el aminoácido o el derivado del mismo reduce la velocidad de degradación del antibiótico glucopeptídico.

S3. La composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada de acuerdo con la declaración S1, en donde el complejo de antibiótico glucopeptídico estabilizado está atrapado por el componente lipídico.

S4. La composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada de acuerdo con la declaración S1, en donde la composición de antibiótico es al menos 44 % más estable que una composición de antibiótico que comprende el mismo componente lipídico y el mismo componente antibiótico glucopeptídico, que no comprende un aminoácido o un derivado del mismo.

S5. La composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada de acuerdo con la declaración S1, en donde la composición de antibiótico es al menos 77 % más estable que una composición de antibiótico que comprende el mismo componente lipídico y el mismo componente antibiótico glucopeptídico, que no comprende un aminoácido o un derivado del mismo.

S6. La composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada de acuerdo con la declaración S1, en donde la composición de antibiótico es al menos 88 % más estable que una composición de antibiótico que comprende el mismo componente lipídico y el mismo componente antibiótico glucopeptídico, que no comprende un aminoácido o un derivado del mismo.

S7. La composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada de acuerdo con la declaración S1, en donde la composición produce degradantes del producto a una velocidad menor que 0,05 % en peso por semana a 4 °C.

S8. La composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada de acuerdo con la declaración S1, en donde la composición produce degradantes del producto a una velocidad menor que 0,02 % en peso por semana a 4 °C.

S9. La composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada de acuerdo con la declaración S1, en donde la composición produce degradantes del producto a una velocidad menor que 0,01 % en peso por semana a 4 °C.

S10. La composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada de acuerdo con la declaración S1, en donde la composición produce degradantes del producto a una velocidad menor que aproximadamente 0,4 % en peso por semana a temperatura ambiente.

S11. La composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada de acuerdo con la declaración S1, en donde la composición produce degradantes del producto a una velocidad menor que aproximadamente 0,2 % en peso por semana a temperatura ambiente.

S12. La composición de antibiótico glucopeptídico basado en lípidos estabilizada de acuerdo con cualquiera de las declaraciones S7 a S11, en donde los degradantes del producto son productos de degradación cristalinos.

S13. La composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada de acuerdo con la declaración S1, en donde el componente lipídico comprende un fosfolípido.

S14. La composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada de acuerdo con la declaración S13, en donde el fosfolípido se selecciona del grupo que consiste en fosfatidilcolina (PC), fosfatidilglicerol (PG), fosfatidilinositol (PI), fosfatidilserina (PS), fosfatidiletanolamina (PE), ácido fosfatídico (PA), y una mezcla de los mismos.

- S15. La composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada de acuerdo con la declaración S1, en donde el componente lipídico comprende un estero1.
- 5 S16. La composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada de acuerdo con la declaración S15, en donde el estero1 es co1estero1.
- S17. La composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada de acuerdo con la declaración S1, en donde el componente lipídico comprende un fosfolípido y un estero1.
- 10 S18. La composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada de acuerdo con la declaración S1, en donde el componente lipídico comprende dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC).
- S19. La composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada de acuerdo con la declaración S1, en donde el componente lipídico comprende dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) y co1estero1.
- 15 S20. La composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada de acuerdo con la declaración S1, en donde el componente lipídico comprende dipalmitoilfosfatidilglicerol (DPPG).
- S21. La composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada de acuerdo con una declaración S1, en donde el componente lipídico comprende dipalmitoilfosfatidilglicerol (DPPG) y co1estero1.
- 20 S22. La composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada de acuerdo con la declaración S1, en donde el componente lipídico comprende dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), dipalmitoilfosfatidilglicerol (DPPG) y co1estero1.
- 25 S23. La composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada de acuerdo con la declaración S3, en donde el complejo de antibiótico glucopeptídico-aminoácido estabilizado está atrapado en un liposoma.
- S24. La composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada de acuerdo con la declaración S23, en donde el liposoma tiene un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 0,05 micras a 10 micras.
- 30 S25. La composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada de acuerdo con la declaración S3, en donde el complejo de antibiótico glucopeptídico-aminoácido estabilizado está atrapado en un clatrato lipídico.
- 35 S26. La composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada de acuerdo con la declaración S3, en donde el complejo de antibiótico glucopeptídico-aminoácido estabilizado está atrapado por un proliposoma.
- S27. La composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada de acuerdo con cualquiera de las declaraciones S1 a S26, en donde el antibiótico glucopeptídico es vancomicina.
- 40 S28. La composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada de acuerdo con cualquiera de las declaraciones S1 a S26, en donde el aminoácido es D-alanina.
- S29. La composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada de acuerdo con cualquiera de las declaraciones S1 a S26, en donde el aminoácido es ácido aspártico.
- 45 S30. La composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada de acuerdo con cualquiera de las declaraciones S1 a S26, en donde el derivado de aminoácido es bicina.
- 50 S31. La composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada de acuerdo con cualquiera de las declaraciones S1 a S26, en donde el aminoácido es ácido D-glutámico.
- S32. La composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada de acuerdo con cualquiera de las declaraciones S1 a S26, en donde el derivado de aminoácido es glicilglicina (Gly-Gly).
- 55 S33. La composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada de acuerdo con cualquiera de las declaraciones S1 a S26, en donde el derivado de aminoácido es ácido iminodiacético (IDAA).
- S34. La composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada de acuerdo con cualquiera de las declaraciones S1 a S26, en donde la relación molar del componente antibiótico glucopeptídico al aminoácido o derivado de aminoácido es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:4.
- 60 S35. La composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada de acuerdo con la declaración S34, en donde una relación molar del componente antibiótico glucopeptídico al aminoácido o derivado de aminoácido es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:2.
- 65

- S36. La composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada de acuerdo con la declaración S35, en donde una relación molar del componente antibiótico glucopeptídico al aminoácido o derivado de aminoácido es aproximadamente 1:1.
- 5 S37. La composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada de acuerdo con la declaración S35, en donde una relación molar del componente antibiótico glucopeptídico al aminoácido o derivado de aminoácido es aproximadamente 1:2.
- 10 S38. La composición de antibiótico glucopeptídico basado en lípidos estabilizada de acuerdo con cualquiera de las declaraciones S1 a S26, en donde la composición tiene un pH de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 6,5.
- S39. La composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada de acuerdo con la declaración S38, en donde la composición tiene un pH de aproximadamente 5,5.
- 15 S40. La composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada de acuerdo con cualquiera de las declaraciones S1 a S26, en donde la concentración del componente antibiótico glucopeptídico en la composición es de aproximadamente 20 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml.
- 20 S41. La composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada de acuerdo con la declaración S40, en donde la concentración del componente antibiótico glucopeptídico en la composición es de aproximadamente 100 mg/ml.
- S42. La composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada de acuerdo con la declaración S40, en donde la concentración del componente antibiótico glucopeptídico en la composición es de aproximadamente 200 mg/ml.
- 25 S43. La composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada de acuerdo con cualquiera de las declaraciones S1 a S26, en donde la composición comprende un componente de aminoácido o un derivado del mismo que es un dipéptido.
- 30 S44. La composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada de acuerdo con cualquiera de las declaraciones S1 a S26, en donde la composición comprende un componente de aminoácido o un derivado del mismo que es un tripéptido.
- 35 S45. La composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada de acuerdo con cualquiera de las declaraciones S1 a S26, en donde la composición comprende además un excipiente.
- S46. Un método para preparar una composición de antibiótico glucopeptídico basado en lípidos estabilizada, que comprende: infundir, en una manera en línea, una primera corriente de una solución lipídica que contiene un componente lipídico en un solvente con una segunda corriente de una solución acuosa que comprende un antibiótico glucopeptídico y un aminoácido o un derivado del mismo, en donde el aminoácido o el derivado del mismo se une al antibiótico glucopeptídico y forma un complejo antibiótico glucopeptídico-aminoácido estabilizado, y el complejo antibiótico glucopeptídico-aminoácido estabilizado está atrapado por el componente lipídico.
- 40 S47. El método de acuerdo con la declaración S46, en donde el solvente es etanol.
- S48. El método de acuerdo con la declaración S46, en donde la solución lipídica comprende aproximadamente 20 mg/ml del componente lipídico.
- 50 S49. El método de acuerdo con la declaración S46, en donde el componente lipídico comprende un fosfolípido.
- S50. El método de acuerdo con la declaración S49, en donde el fosfolípido se selecciona del grupo que consiste en fosfatidilcolina (PC), fosfatidilglicerol (PG), fosfatidilinositol (PI), fosfatidilserina (PS), fosfatidiletanolamina (PE), ácido fosfatídico (PA), y una mezcla de los mismos.
- 55 S51. El método de acuerdo con la declaración S46, en donde el componente lipídico comprende un esteroles.
- S52. El método de acuerdo con la declaración S51, en donde el esteroles es colesterol.
- 60 S53. El método de acuerdo con la declaración S46, en donde el componente lipídico comprende un fosfolípido y un esteroles.
- S54. El método de acuerdo con la declaración S46, en donde el componente lipídico comprende dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC).
- 65 S55. El método de acuerdo con la declaración S46, en donde el componente lipídico comprende

dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) y colesterol.

- 5 S56. El método de acuerdo con la declaración S46, en donde el componente lipídico comprende dipalmitoilfosfatidilglicerol (DPPG).
- S57. El método de acuerdo con la declaración S46, en donde el componente lipídico comprende dipalmitoilfosfatidilglicerol (DPPG) y colesterol.
- 10 S58. El método de acuerdo con la declaración S46, en donde el componente lipídico comprende dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) y dipalmitoilfosfatidilglicerol (DPPG).
- S59. El método de acuerdo con la declaración S46, en donde el componente lipídico comprende dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), dipalmitoilfosfatidilglicerol (DPPG) y colesterol.
- 15 S61. El método de acuerdo con la declaración S46, en donde la relación molar del antibiótico glucopeptídico al aminoácido o derivado de aminoácido es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:4.
- S62. El método de acuerdo con la declaración S46, en donde la relación molar del antibiótico glucopeptídico al aminoácido o derivado de aminoácido es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:2.
- 20 S63. El método de acuerdo con la declaración S46, en donde el aminoácido es D-alanina.
- S64. El método de acuerdo con la declaración S46, en donde el aminoácido es ácido aspártico.
- 25 S65. El método de acuerdo con la declaración S46, en donde el derivado de aminoácido es bicina.
- S66. El método de acuerdo con la declaración S46, en donde el aminoácido es ácido D-glutámico.
- 30 S67. El método de acuerdo con la declaración S46, en donde el derivado de aminoácido es glicilglicina (Gly-Gly).
- S68. El método de acuerdo con la declaración S46, en donde el derivado de aminoácido es ácido iminodiacético (IDAA).
- 35 S69. El método de acuerdo con la declaración S46, en donde la solución acuosa comprende aproximadamente 20 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml de antibiótico glucopeptídico.
- S70. El método de acuerdo con la declaración S46, en donde la solución acuosa comprende aproximadamente 200 mg/ml de antibiótico glucopeptídico.
- 40 S71. El método de acuerdo con la declaración S46, en donde la solución acuosa comprende aproximadamente 100 mg/ml de antibiótico glucopeptídico.
- S72. El método de acuerdo con la declaración S46, en donde el antibiótico glucopeptídico es vancomicina.
- 45 S73. El método según la declaración S44, en donde la solución acuosa tiene un pH de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 6,5.
- S74. El método de acuerdo con la declaración S46, en donde la solución acuosa tiene un pH de aproximadamente 5,5.
- 50 S75. El método de acuerdo con la declaración S46, en donde la segunda corriente tiene una velocidad de flujo de aproximadamente 1,5 l/min.
- S76. El método de acuerdo con la declaración S46, que comprende además infundir una solución salina.
- 55 S77. Un método para tratar una infección bacteriana, el método que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada de acuerdo con cualquiera de las declaraciones S1-S45.
- 60 S78. El método de acuerdo con la declaración S77, en donde la infección bacteriana es una infección pulmonar.
- S79. El método de acuerdo con la declaración S77, en donde el sujeto tiene bacteriemia.
- S80. El método de acuerdo con la declaración S77, en donde el sujeto tiene osteomielitis.
- 65 S81. El método de acuerdo con la declaración S77, en donde el antibiótico glucopeptídico es vancomicina.

- S82. El método de acuerdo con la declaración S77, en donde la infección bacteriana pulmonar es causada por bacterias grampositivas.
- 5 S83. El método de acuerdo con la declaración S82, en donde las bacterias grampositivas comprenden *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA), *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Haemophilus*, *Yersinia pesos*, *Burkholderia pseudomallei*, *Burkholderia cepacia*, *Burkholderia gladioli*, *Burkholderia multivorans*, o *Burkholderia vietnamiensis*.
- 10 S85. El método de acuerdo con la declaración S84, en donde micobacteria es *Mycobacterium tuberculosis*, *mycobacterium* no tuberculosa, complejo *Mycobacterium avium* (MAC), *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium ulcerans*, complejo de *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium abscessus* o *Mycobacterium xenopi*.
- 15 S86. El método de acuerdo con la declaración S82, en donde las bacterias grampositivas comprenden *Burkholderia*.
- S87. El método de acuerdo con la declaración S77, en donde la cantidad terapéuticamente efectiva es una cantidad mayor que una concentración mínima inhibitoria (MIC) para la infección pulmonar bacteriana.
- 20 S88. El método de acuerdo con la declaración S77, en donde la cantidad terapéuticamente efectiva es de aproximadamente 50 mg por día a aproximadamente 1000 mg por día.
- S89. El método de acuerdo con la declaración S77, en donde la composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada se administra por vía intratraqueal.
- 25 S90. El método de acuerdo con la declaración S77, en donde la composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada se administra por inhalación.
- S91. El método de acuerdo con la declaración S77, en donde la composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada se administra a través de un nebulizador.
- 30 S92. El método de acuerdo con la declaración S77, en donde la composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada se administra de 1 a 4 veces por día.

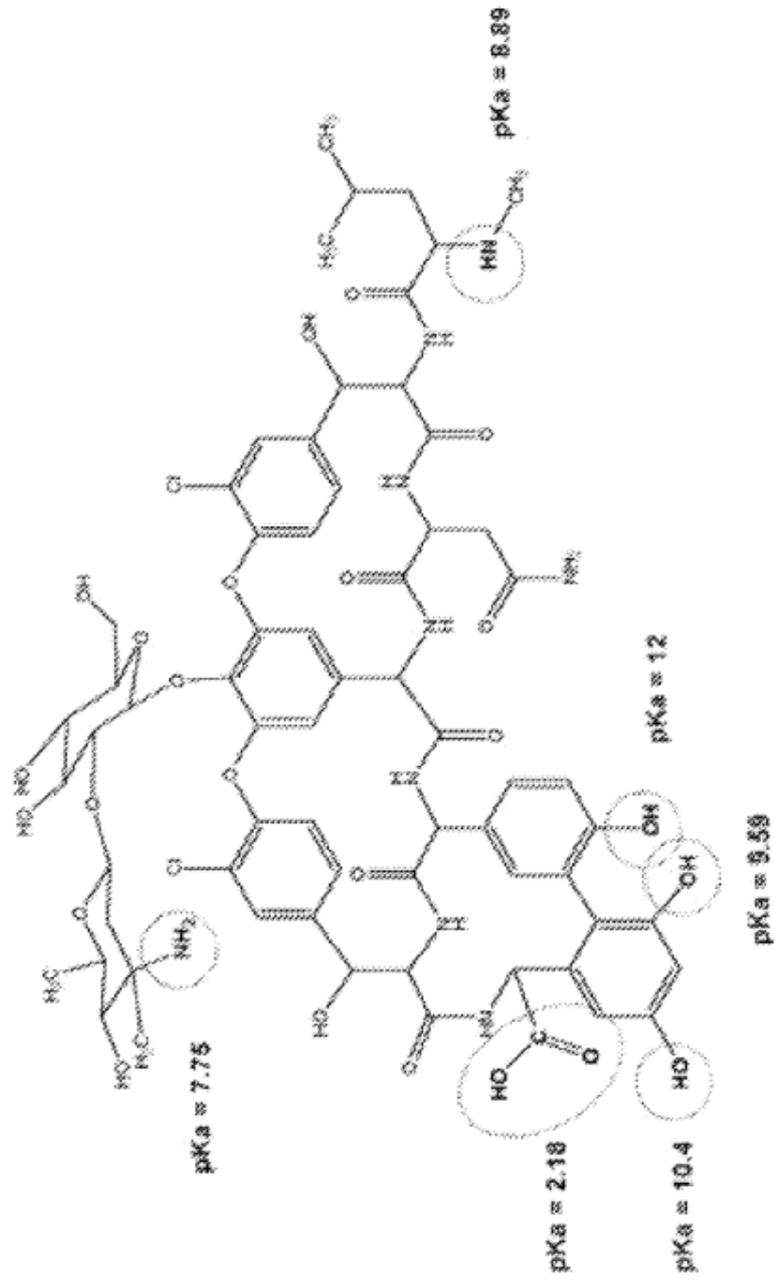
**REIVINDICACIONES**

1. Una composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada que comprende:  
5 un componente lipídico; y  
un componente antibiótico glucopeptídico conjugado a un aminoácido o derivado del mismo; en donde el aminoácido o el derivado del mismo reduce la velocidad de degradación del antibiótico glucopeptídico.
- 10 2. La composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada de la reivindicación 1, en donde la composición de antibiótico es al menos 44 % más estable o al menos 77 % más estable, o al menos 88 % más estable, que una composición de antibiótico que comprende el mismo componente lipídico y el mismo componente antibiótico glucopeptídico, que no comprende un aminoácido o un derivado del mismo.
- 15 3. La composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada de la reivindicación 1, en donde la composición produce degradantes del producto a una velocidad menor que 0,05 % en peso por semana a 4 °C, o una velocidad menor que 0,02 % en peso por semana a 4 °C, o una velocidad menor que 0,01 % en peso por semana a 4 °C.
- 20 4. La composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada de la reivindicación 1, en donde el componente lipídico comprende un fosfolípido.
5. La composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada de la reivindicación 4, en donde el fosfolípido se selecciona del grupo que consiste en fosfatidilcolina (PC), fosfatidilglicerol (PG),  
25 fosfatidilinositol (PI), fosfatidilserina (PS), fosfatidiletanolamina (PE), fosfatídica ácido (PA), y una mezcla de los mismos.
6. La composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada de la reivindicación 1, en donde el componente lipídico comprende un esteroI.  
30
7. La composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada de la reivindicación 1, en donde el componente lipídico comprende un fosfolípido y un esteroI.
8. La composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada de la reivindicación 1, en donde el componente lipídico comprende dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) o dipalmitoilfosfatidilglicerol (DPPG).  
35
9. La composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada de la reivindicación 1, en donde el componente lipídico comprende dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) y colesterol o dipalmitoilfosfatidilglicerol (DPPG) y colesterol.  
40
10. La composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada de la reivindicación 1, en donde el componente lipídico comprende dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), dipalmitoilfosfatidilglicerol (DPPG) y colesterol.
- 45 11. La composición de antibiótico glucopeptídico basado en lípidos estabilizada de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el componente lipídico está en un liposoma, un clatrato lipídico o un proliposoma.
12. La composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada según la reivindicación 1, en donde el antibiótico glucopeptídico es vancomicina.  
50
13. La composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada según la reivindicación 1, en donde el aminoácido es D-alanina, ácido aspártico, bicina, ácido D-glutámico, glicilglicina (Gly-Gly) o ácido iminodiacético.
- 55 14. La composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada de la reivindicación 1, en donde una relación molar del componente de antibiótico glucopeptídico al aminoácido o derivado del mismo es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:4, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:2 , aproximadamente 1:1 o aproximadamente 1:2.
- 60 15. La composición de antibiótico glucopeptídico basada en lípidos estabilizada de la reivindicación 1, en donde la composición comprende un aminoácido o derivado del mismo que es un dipéptido o un tripéptido.
16. La composición de antibiótico glucopeptídico basado en lípidos estabilizada de cualquier reivindicación anterior, para uso en el tratamiento de una infección bacteriana en un paciente que lo necesite.  
65
17. La composición para uso en el tratamiento de una infección bacteriana en un paciente que lo necesita, de

acuerdo con la reivindicación 16, en donde la infección pulmonar bacteriana es causada por una bacteria grampositiva.

- 5 18. La composición para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana en un paciente que lo necesita, de acuerdo con la reivindicación 17, en donde la bacteria grampositiva comprende *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA), *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Haemophilus*, *Yersinia pestis*, *Burkholderia pseudomallei*, *Burkholderia cepacia*, *Burkholderia gladioli*, *Burkholderia multivorans*, o *Burkholderia vietnamiensis*.
- 10 19. La composición para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana en un paciente que lo necesita, de acuerdo con la reivindicación 16, en donde la infección bacteriana es una infección por micobacterias.
- 15 20. La composición para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana en un paciente que lo necesita, de acuerdo con la reivindicación 18, en donde la bacteria grampositiva comprende *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA).

Figura 1



# Vancomicina

Figura 2

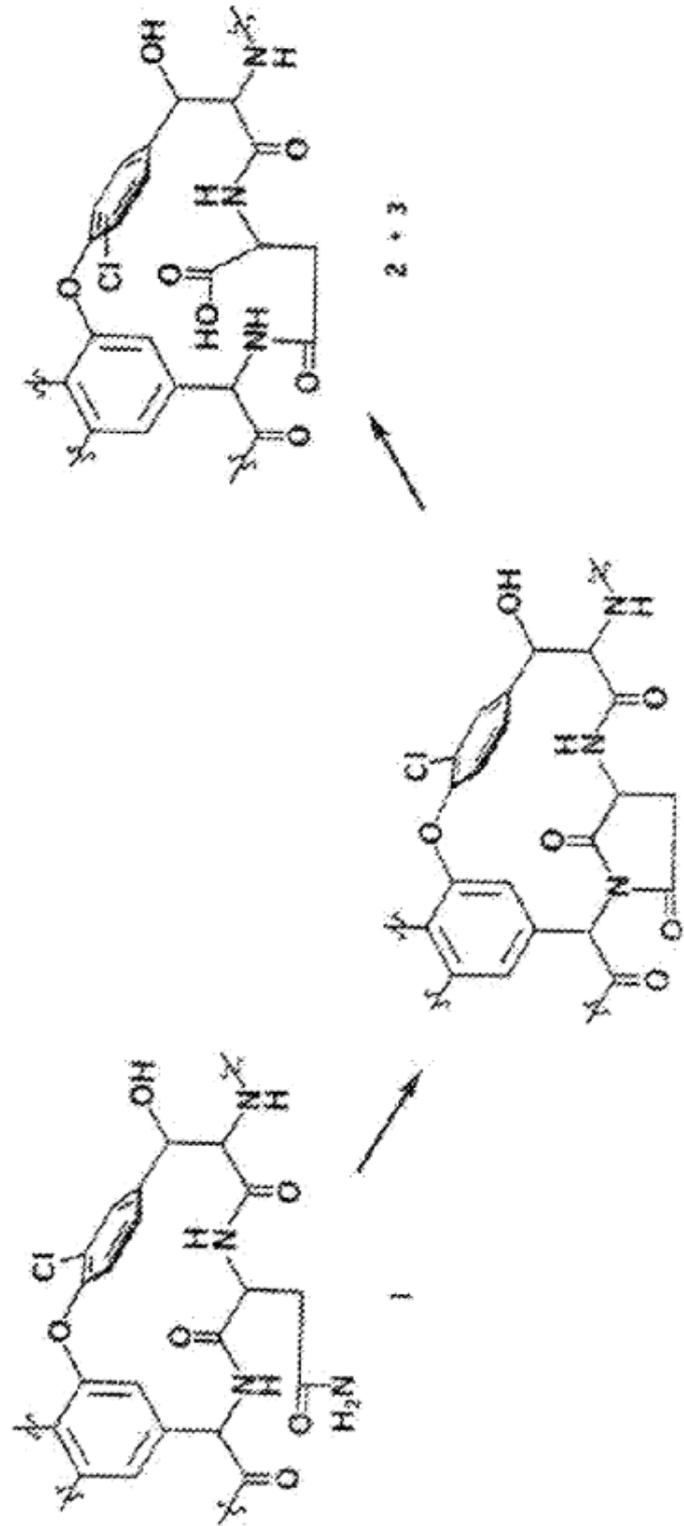
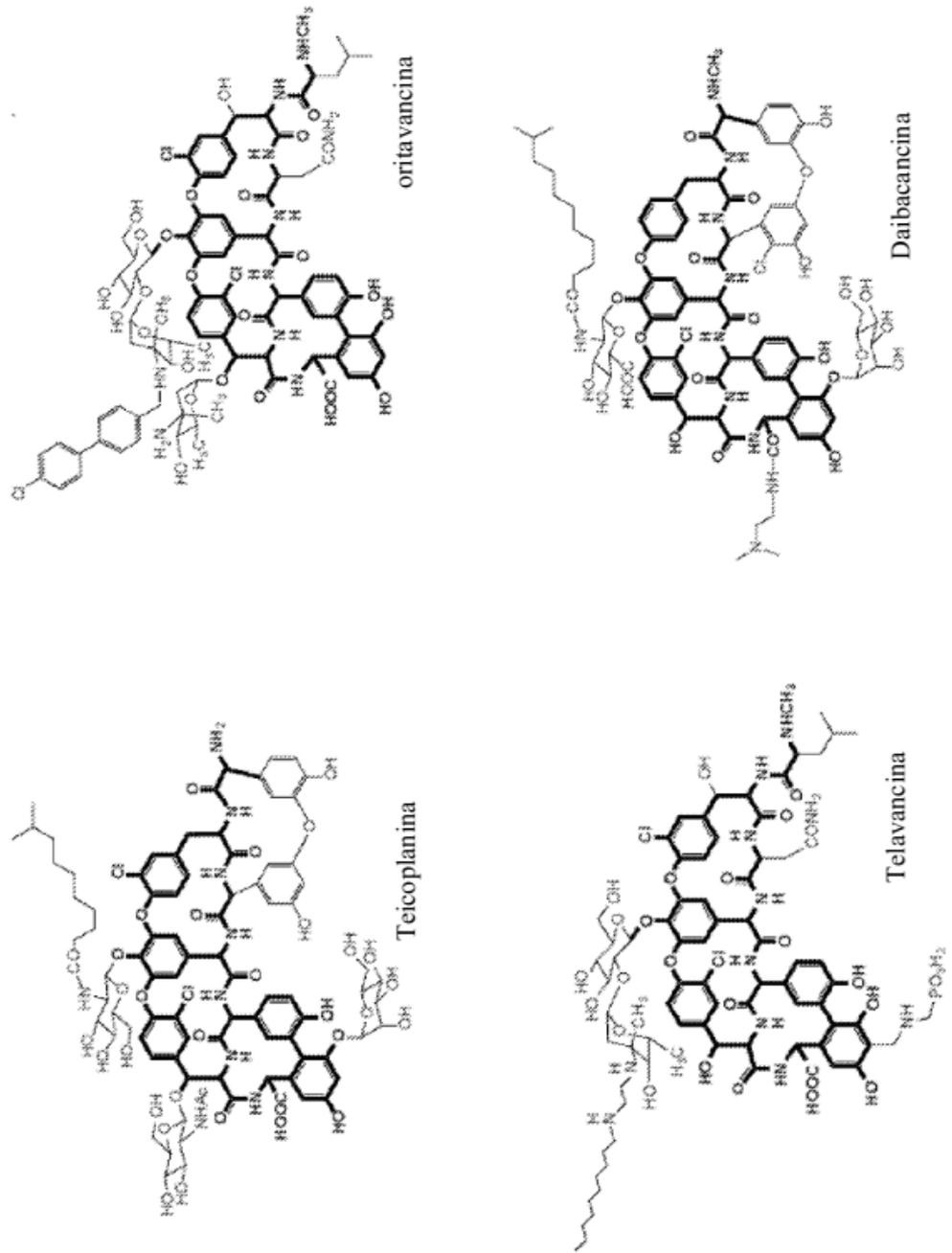


Figura 3



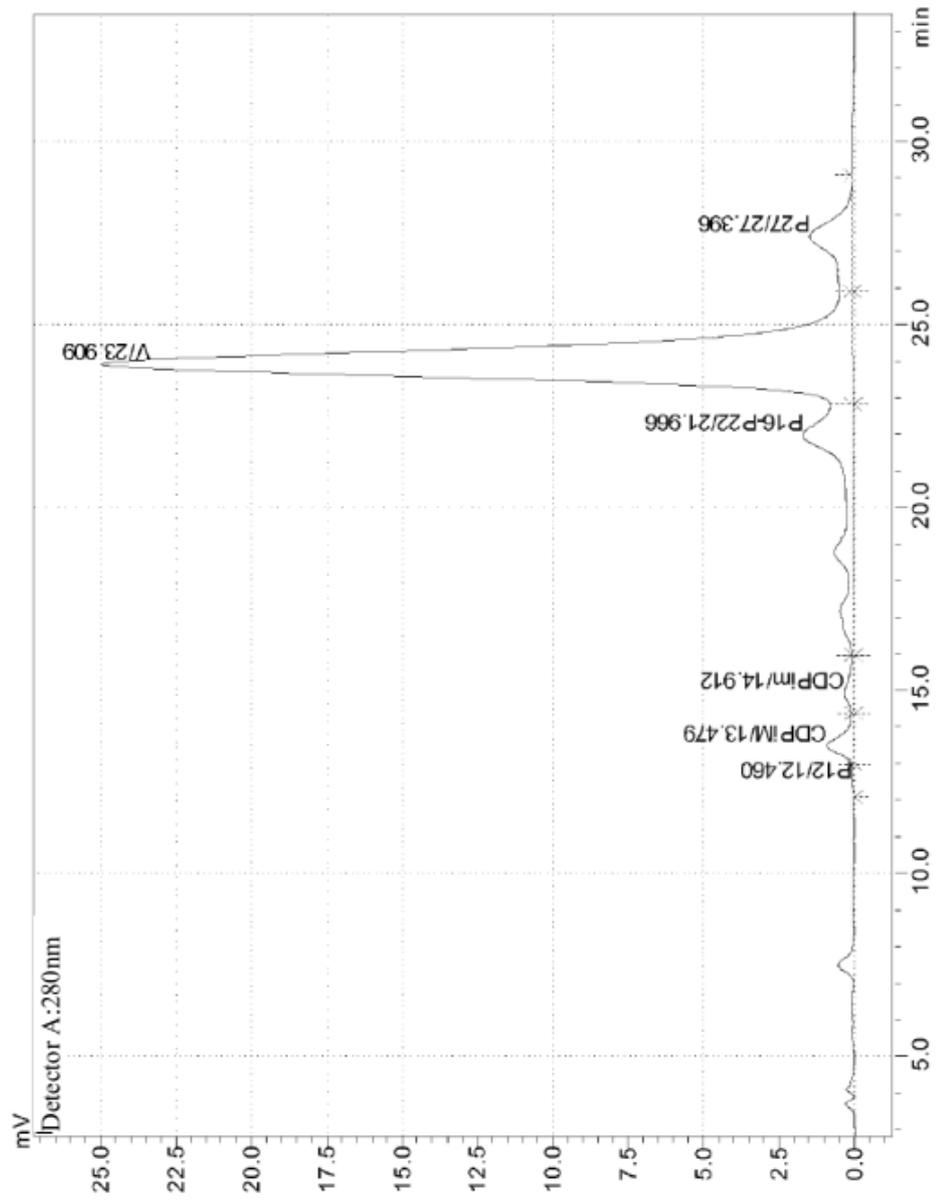


Figura 4

Figura 5

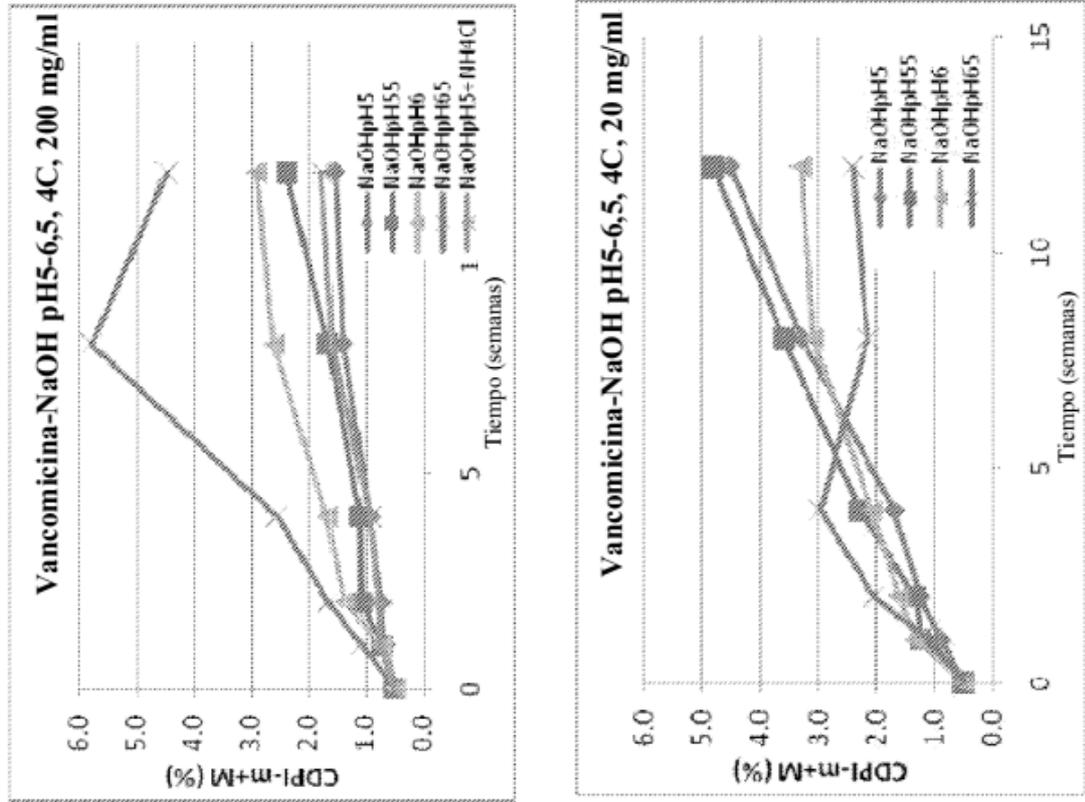


Figura 6

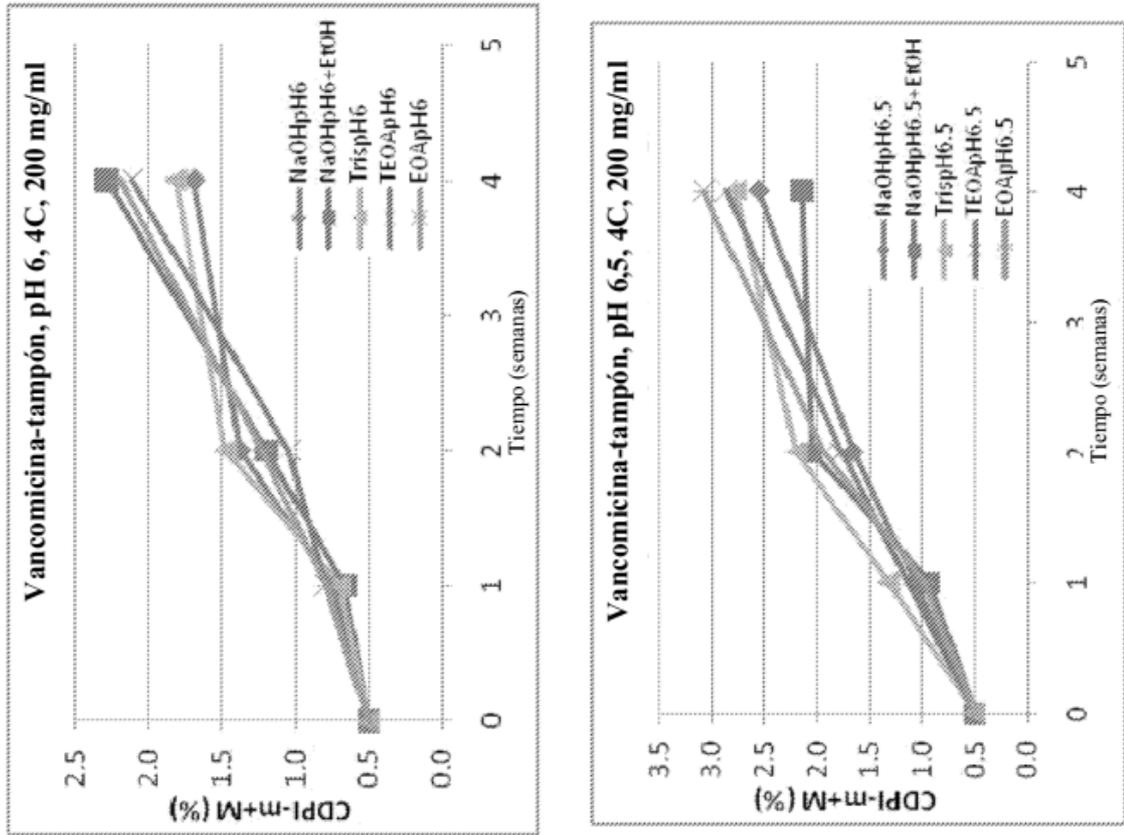


Figura 7

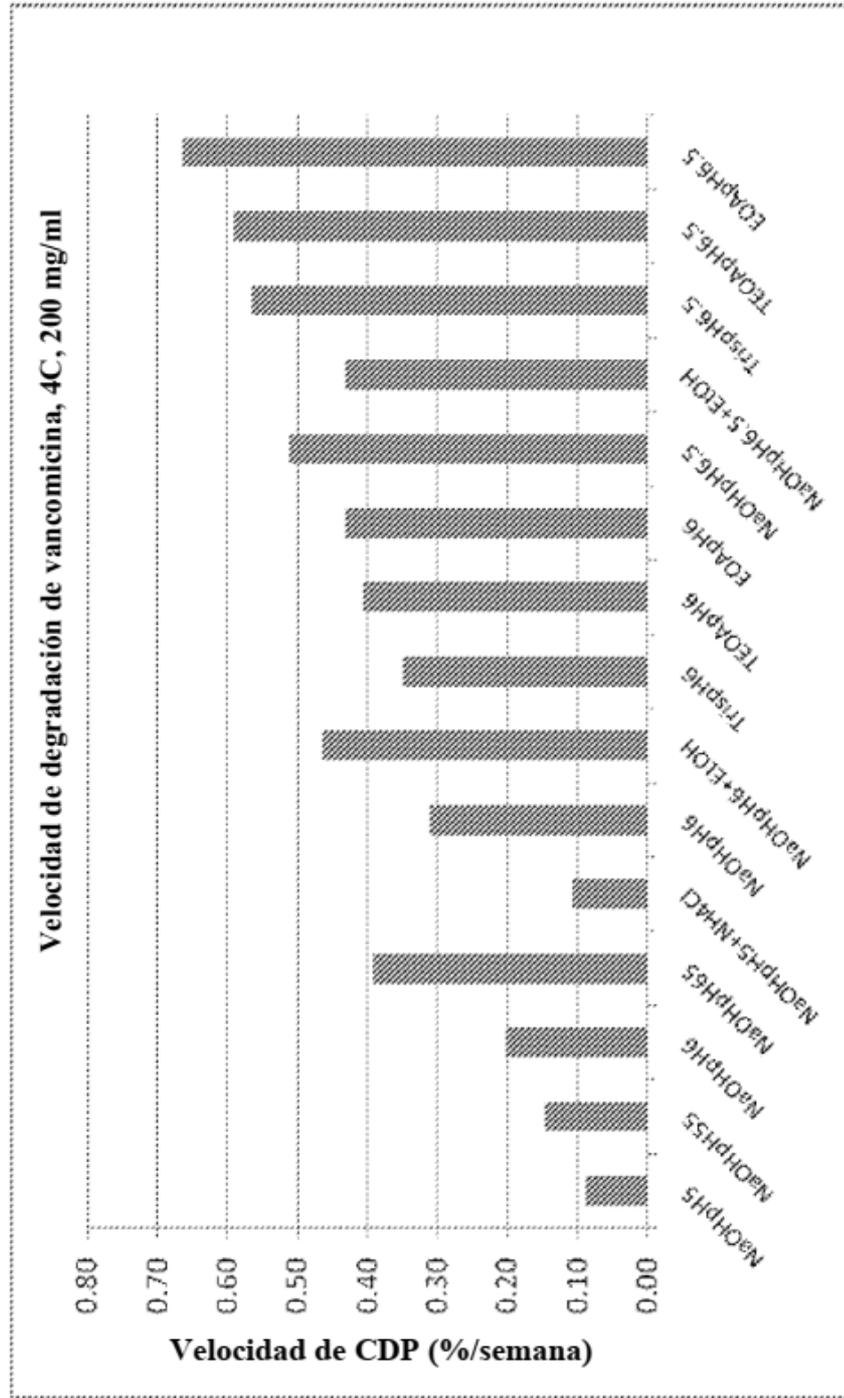


Figura 8

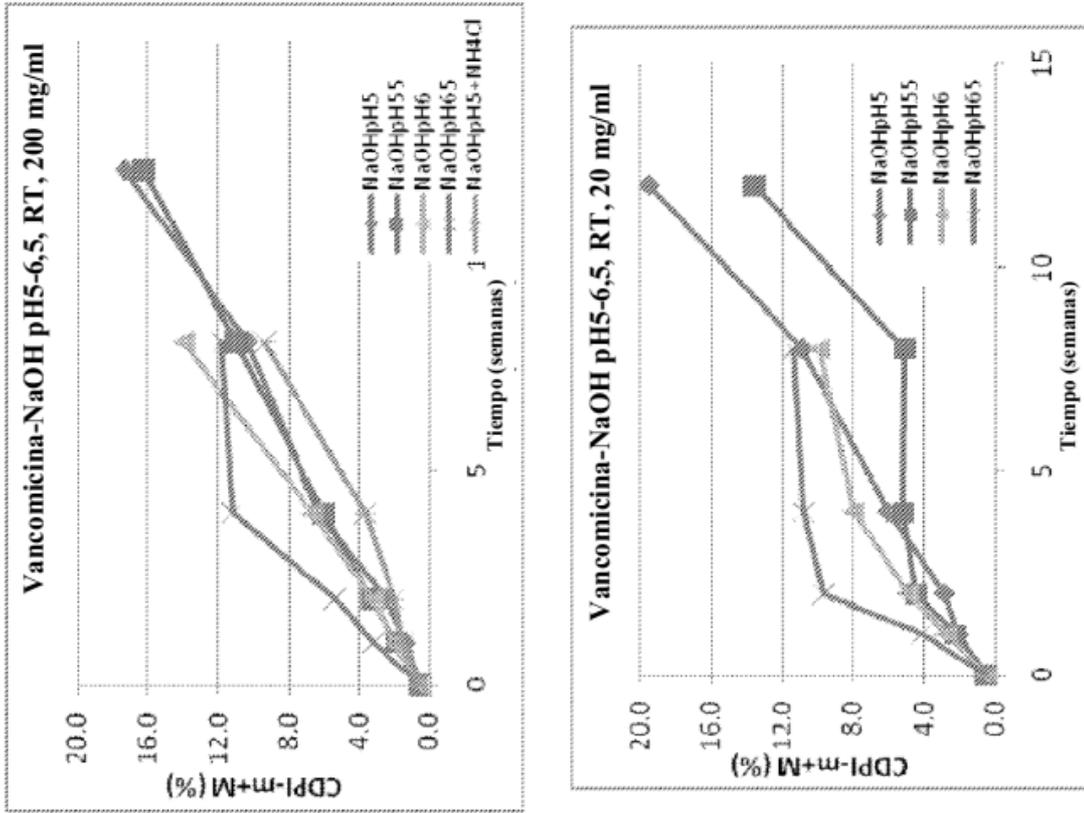


Figura 9

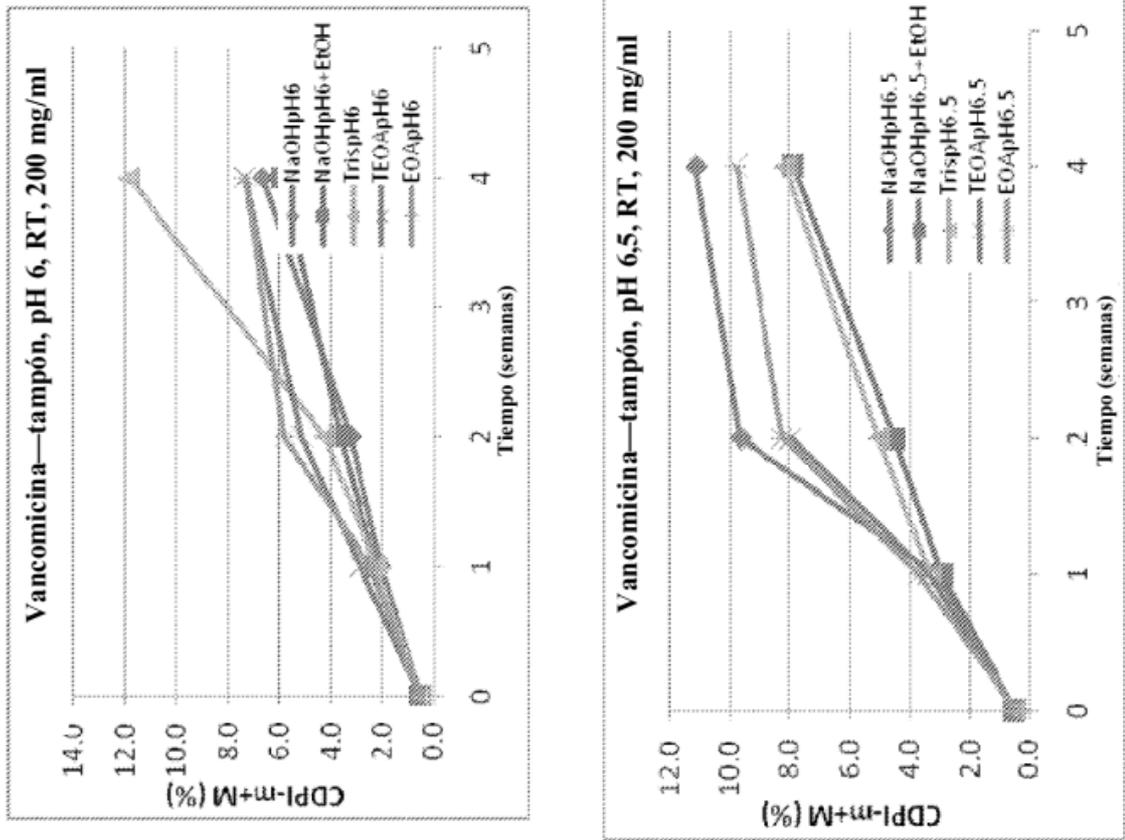


Figura 10

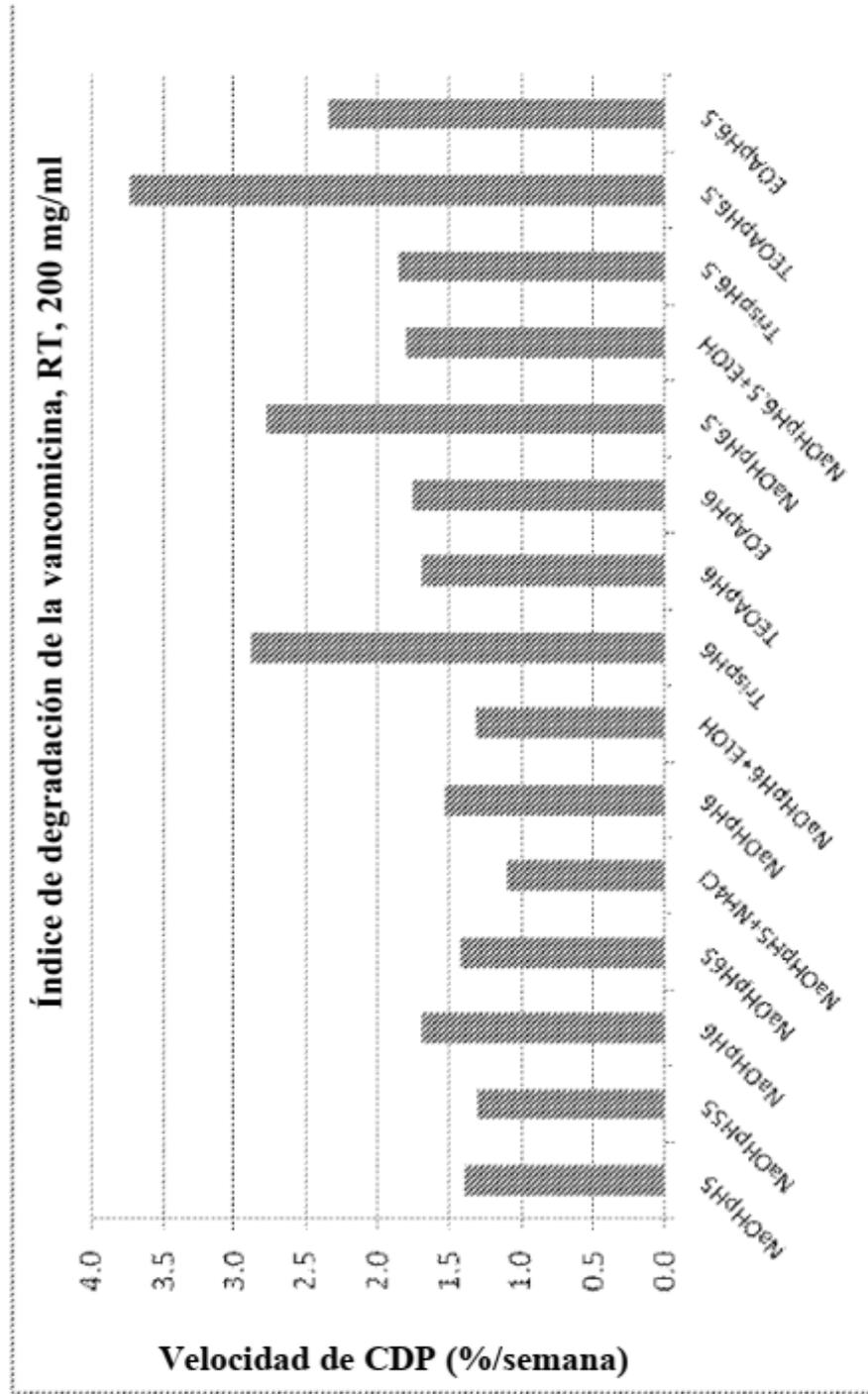




Figura 12

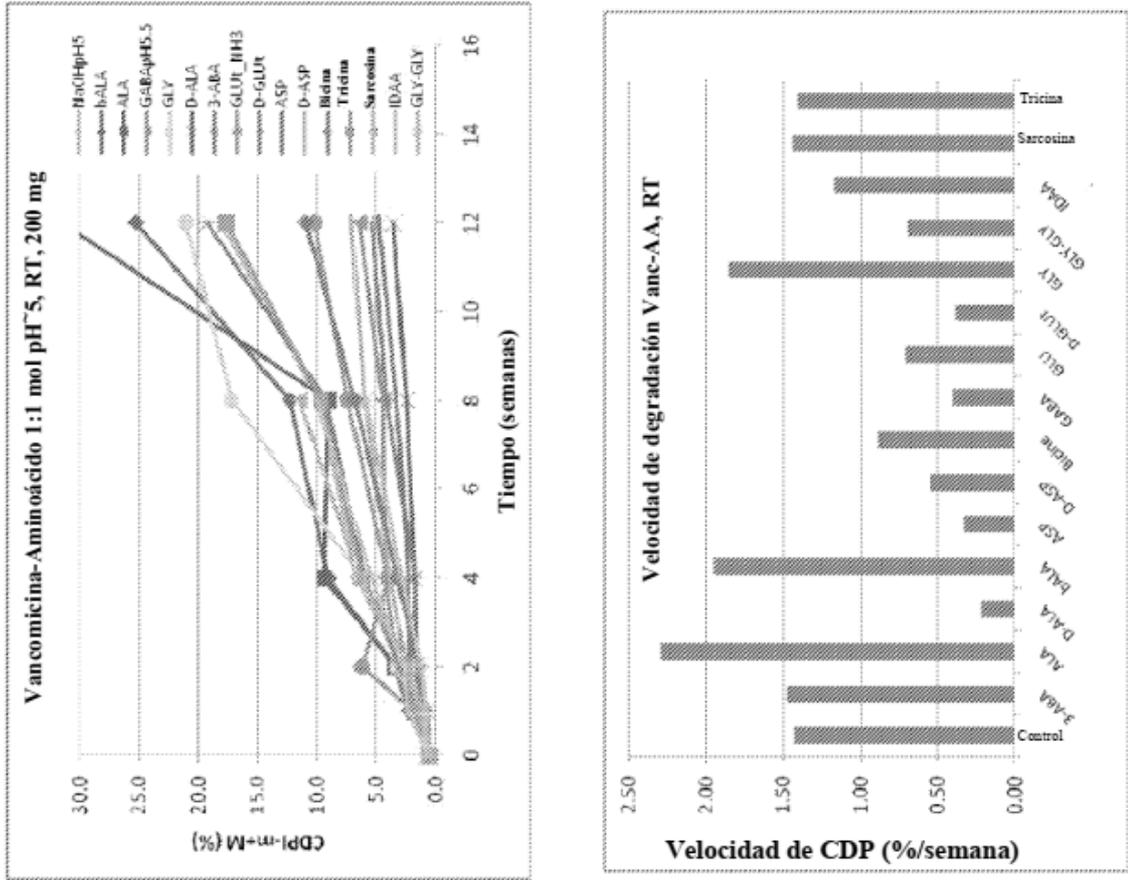


Figura 13

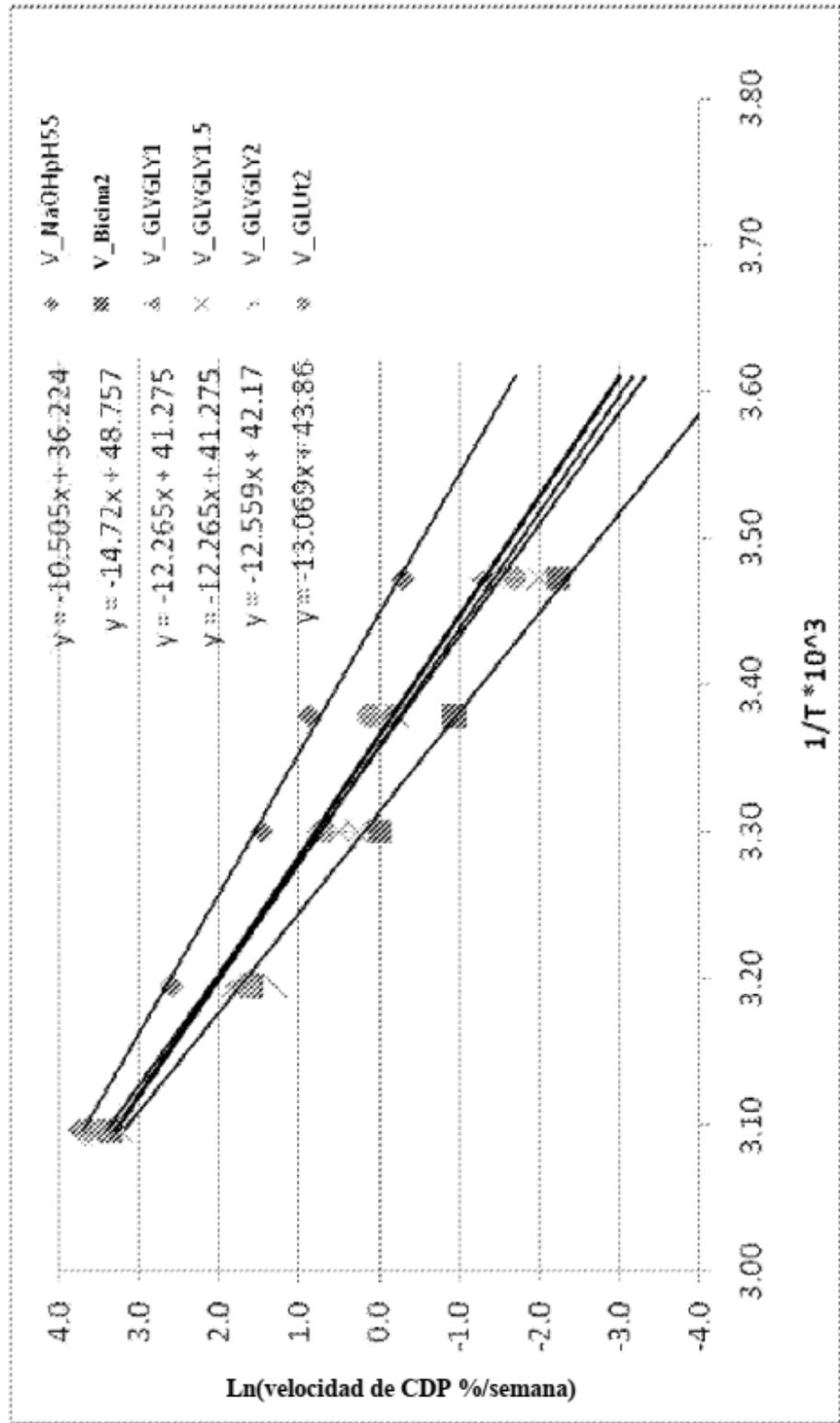


Figura 14  
**Vancomicina Liposomal mediante Proceso De Infusión De 3 Corrientes**

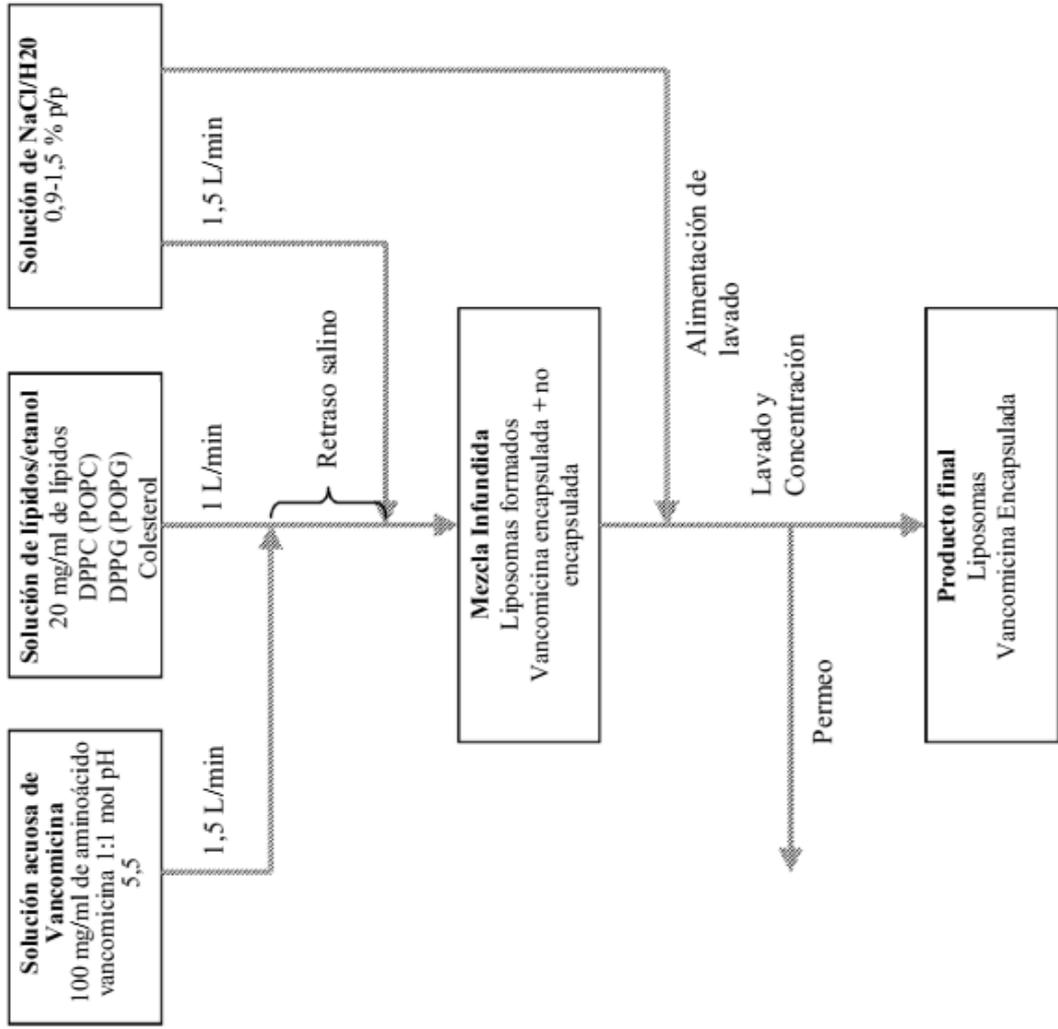


Figura 15

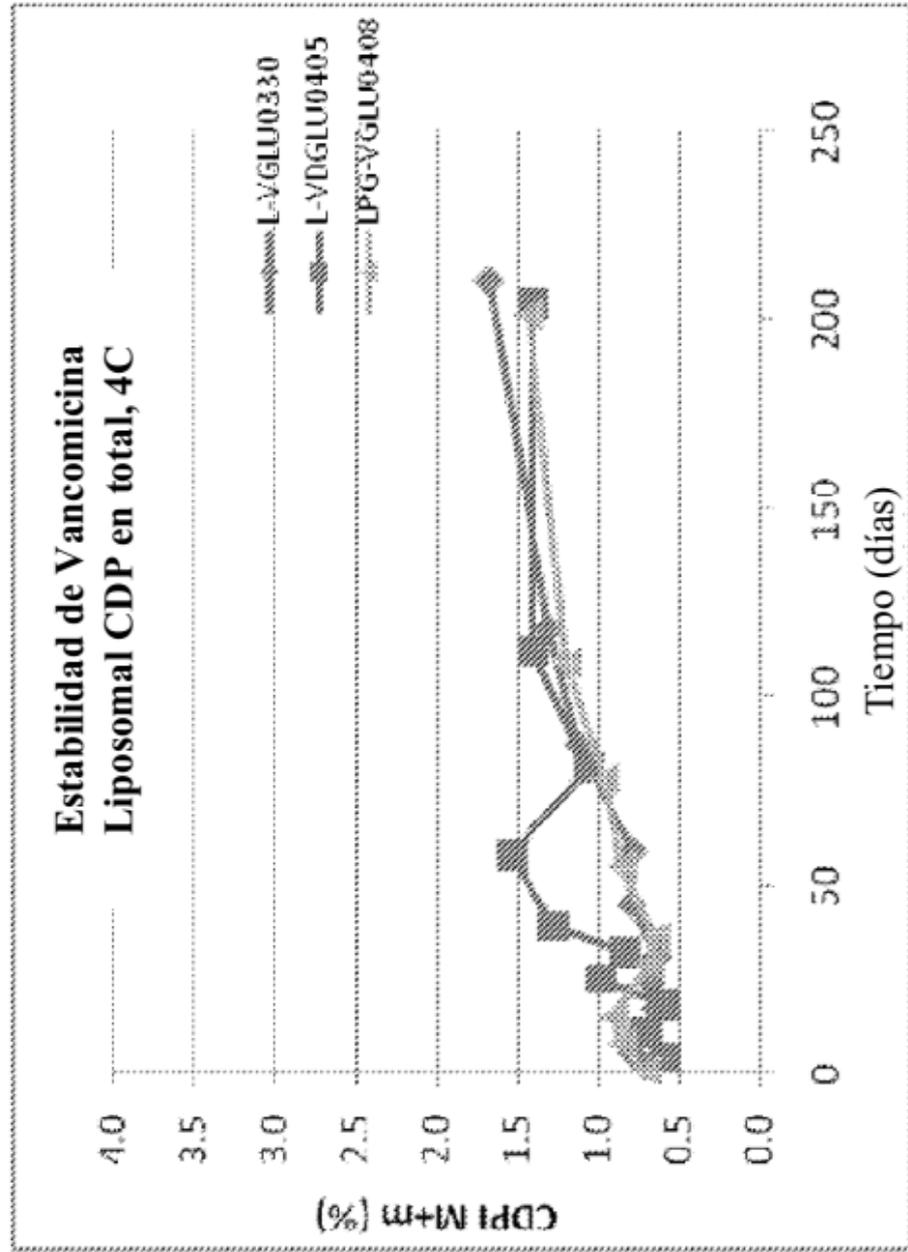


Figura 16

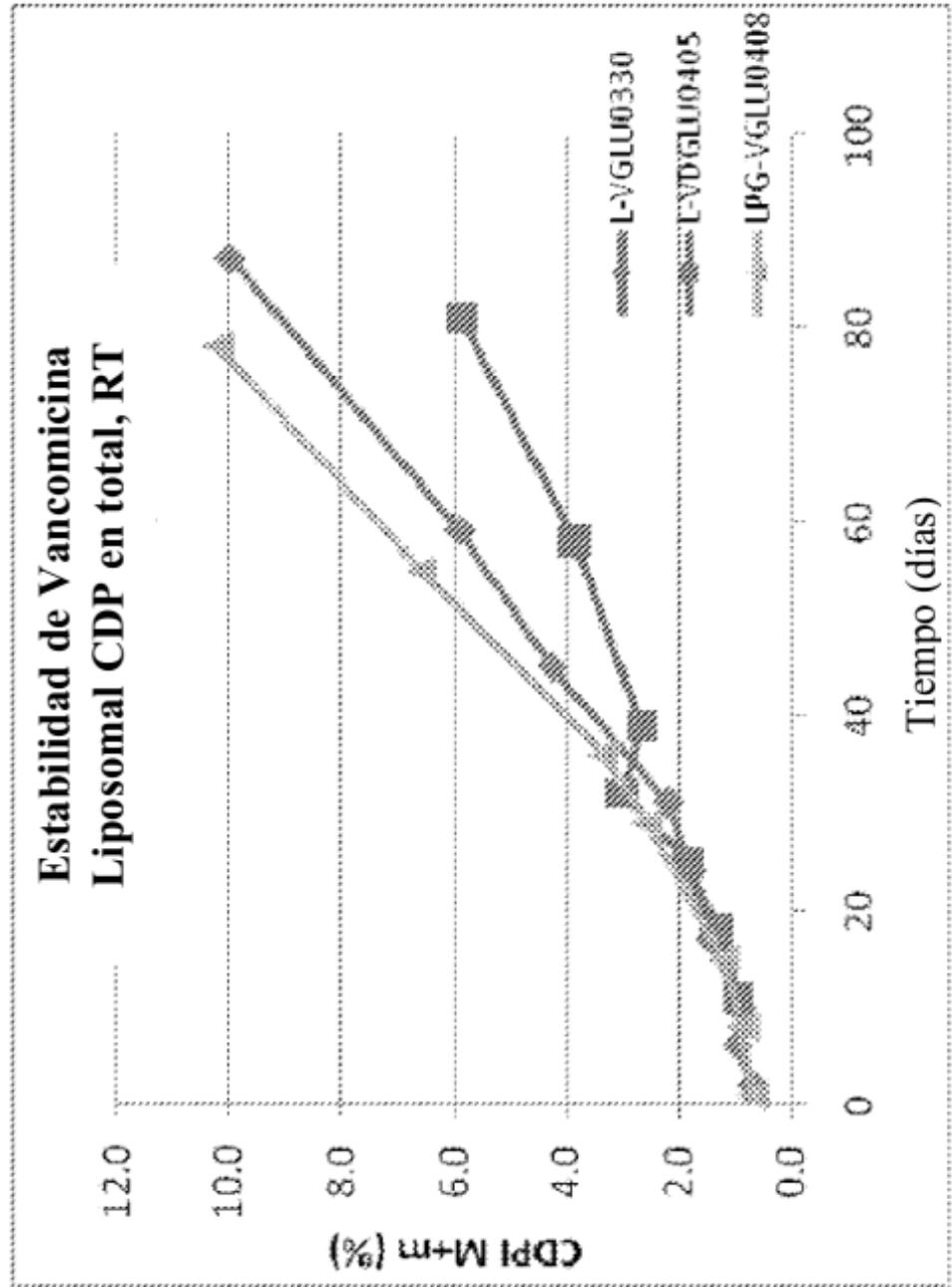


Figura 17

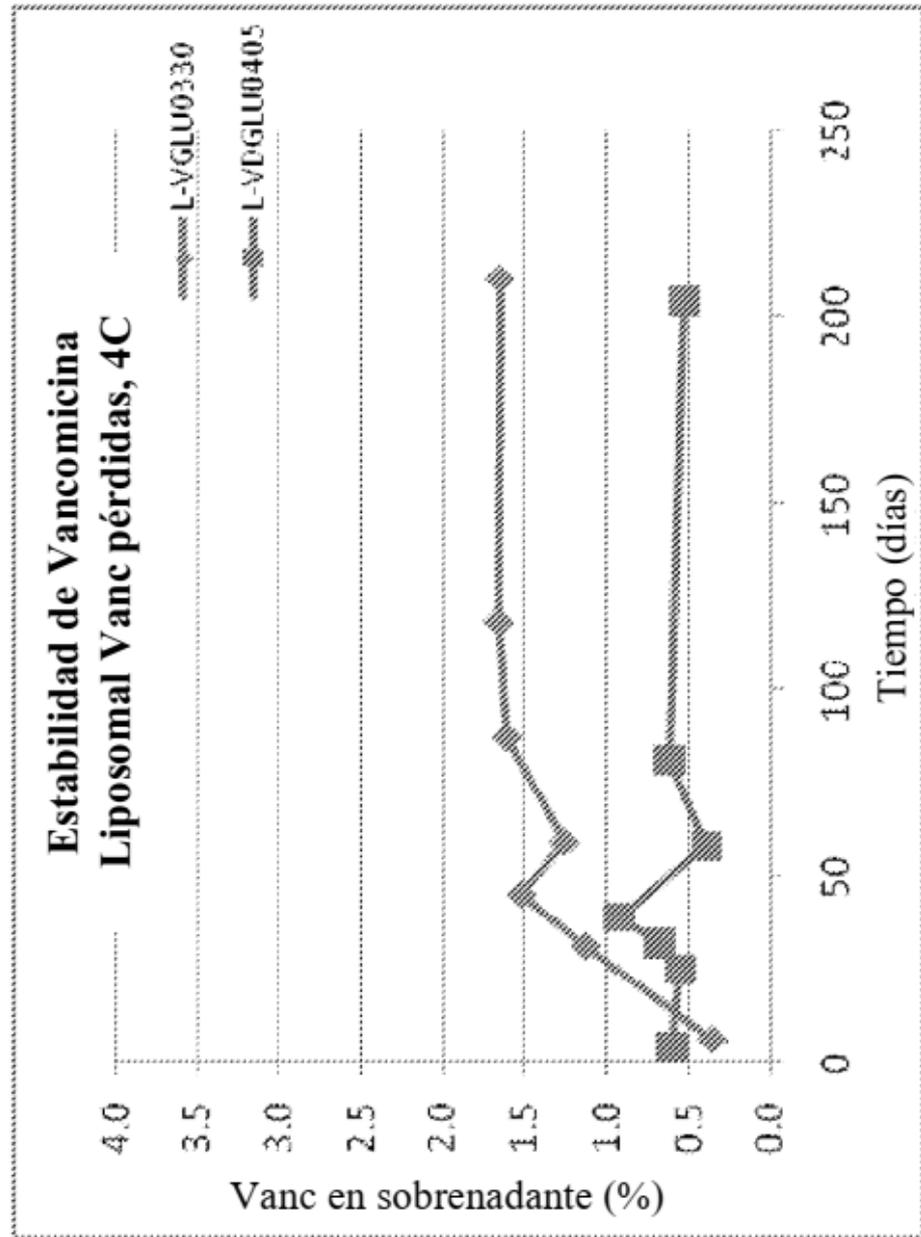


Figura 18

