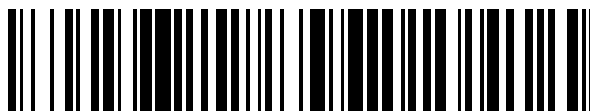


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 769 849**

51 Int. Cl.:

**A61K 38/14** (2006.01)

**A61K 47/26** (2006.01)

**A61K 9/08** (2006.01)

**A61P 31/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.11.2015 PCT/EP2015/075918**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.05.2016 WO16071495**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.11.2015 E 15791287 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.01.2020 EP 3215173**

54 Título: **Composiciones glicopeptídicas**

30 Prioridad:

**06.11.2014 US 201462076400 P**  
**30.05.2015 US 201562168749 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**29.06.2020**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**JASPRICA, IVONA;**  
**KESER, SABINA y**  
**PINDRIC, KATARINA**

74 Agente/Representante:

**FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás**

**ES 2 769 849 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

Composiciones glicopeptídicas

5 **Antecedentes**

La vancomicina es un antibiótico glicopeptídico tricíclico derivado de *Amycolatopsis orientalis* (anteriormente *Nocardia orientalis*).

10 En uso farmacéutico, se administra habitualmente como sal de clorhidrato, clorhidrato de vancomicina. Esta sal se ha suministrado previamente para uso oral y parenteral como un sólido seco o como una preparación líquida congelada. Hasta ahora, las formulaciones líquidas de clorhidrato de vancomicina no han sido prácticas como preparaciones farmacéuticas debido a la estabilidad limitada del clorhidrato de vancomicina en la disolución acuosa adecuada para uso parenteral. Se han observado limitaciones similares para disoluciones líquidas constituidas por  
15 antibióticos glicopeptídicos relacionados con la vancomicina.

El clorhidrato de vancomicina se indica para el tratamiento de infecciones serias o graves provocadas por cepas susceptibles de estafilococos resistentes a la meticilina (resistentes a beta-lactámicos). Se indica para pacientes alérgicos a la penicilina, para pacientes que no pueden recibir o que no han respondido a otros fármacos, incluyendo  
20 las penicilinas o cefalosporinas, y para infecciones provocadas por organismos susceptibles a la vancomicina que son resistentes a otros fármacos antimicrobianos. Los antibióticos glicopeptídicos relacionados, tales como teicoplanina y telavancina, también se usan para el tratamiento de infecciones bacterianas gram-positivas resistentes a múltiples fármacos.

25 Se han realizado muchos intentos para estabilizar la vancomicina y antibióticos glicopeptídicos relacionados en preparaciones líquidas.

El documento US4670258 divulgó la protección de vancomicina frente a la degradación térmica mezclando determinados dipéptidos o tripéptidos acetilados con vancomicina en disolución en una estrecha razón molar de 1 a  
30 2 moles de péptido con respecto a vancomicina. No se sugirió o investigó el uso de aminoácidos individuales derivatizados de manera similar. Los péptidos acetilados estudiados en esta patente se diseñan para imitar la unión de la vancomicina a su diana *in vivo*, y los inventores creían que esto evitaba la inactivación de la vancomicina al bloquear la formación de un isoaspartato a partir del residuo de asparagina de la estructura principal de la vancomicina. Sin embargo, la estabilidad de la vancomicina en disolución sólo se midió hasta 66 horas a  
35 temperatura ambiente y a 80°C.

El documento WO9719690 divulgó disoluciones estables de clorhidrato de vancomicina que comprendían el 0,5-30% v/v de etanol. Se reivindica que estas disoluciones son particularmente útiles para el almacenamiento en un estado líquido que no requiere o bien congelación o bien liofilización con el fin de mantener la estabilidad.

40 El documento JP11080021 mencionó disoluciones de inyección de vancomicina que mostraban estabilidad en almacenamiento que comprendían agua, vancomicina y aminoácidos al 0,1-10% en peso (es decir, glicina) para inhibir la formación de color.

45 El documento US8778873 divulga un estudio de estabilidad para una combinación de ceftriazona y vancomicina a pH 8,8. Se reivindican L-arginina, L-lisina y L-Histidina como "agente de compatibilidad/estabilización".

El documento WO2014026052 divulgó que una mezcla de D-AA potenció el efecto de rifampicina, clindamicina y vancomicina dando como resultado reducciones significativas de UFC bacterianas dentro de las biopelículas.

50 El documento US20140260098A1 mencionó que se añaden estabilizadores y/o solubilizadores a la disolución de clorhidrato de vancomicina para conseguir una disolución de mezcla de clorhidrato de vancomicina y excipientes. Los estabilizadores pueden comprender sacáridos y/o polioles. La formulación con trehalosa y Tween tiene la mejor estabilidad del producto.

55 El documento WO2014085526 divulga composiciones de vancomicina a base de lípidos estabilizadas en las que los aminoácidos o derivados de los mismos estabilizan la vancomicina.

El documento WO2012/159103 divulga una composición de polvo seco que comprende vancomicina.

60 El documento JP 2008-201778 reconoce (página 5, párr. [0002] y página 6, párr. [0005]) que la vancomicina se degrada rápidamente en disoluciones acuosas y, por tanto, es necesaria la liofilización para asegurar la estabilidad a largo plazo.

65 Varios grupos han estudiado las interacciones de vancomicina y antibióticos glicopeptídicos relacionados con determinados ligandos con el fin de entender mejor las interacciones de las dianas de moléculas antibióticas *in vivo*.

Por ejemplo, McPhail y Cooper, J. Chem. Soc, Faraday Trans., vol 93. n.º 13, 1997, compararon la termodinámica de disociación de dímeros de vancomicina y ristocetina en presencia y ausencia de ligandos de unión débil (acetato, N-acetil-D-Ala) y de unión fuerte (N $\alpha$ ,N $\epsilon$ -diacetil-Lys-D-Ala-D-Ala) en una variedad de condiciones.

Loll *et al.*, Chemistry and Biology, vol. 5 n.º 5, 1998 divulgaron la estructura cristalina de vancomicina en complejo con N-acetil-D-alanina (AcDA), lo que demuestra que la vancomicina forma dímeros cara a cara mediados por ligandos así como los dímeros espalda con espalda independientes del ligando previamente observados mediante resonancia magnética nuclear.

Loll *et al.*, Journal of Medicinal Chemistry, 1999, vol. 42, n.º 22 4715, 1999 mostraron cómo la N-acetil-D-alanina y la N-acetil-glicina se unen a la vancomicina.

Todavía otros grupos han estudiado la interacción de ligandos peptídicos y de aminoácidos individuales a la vancomicina en cuanto a la rigidez molecular y los cambios de conformación inducidos en la vancomicina por tales interacciones de unión. Estos grupos mostraron que los ligandos peptídicos interaccionan con la estructura principal molecular de la vancomicina y antibióticos glicopeptídicos relacionados en múltiples lugares, mientras que los ligandos de aminoácidos individuales tales como N-acetil-D-alanina interaccionan de un modo más limitado. Véanse, por ejemplo, Brown JP *et al.* (1975), Mol. Pharmacol. 11:126-132; Harris CM *et al.* (1984), J. Antibiotics 38(1): 51-57; Williams DH *et al.* (1993), Proc. Nat. Acad. Sci. US 90:1172-1178; Pearce CM *et al.* (1995), J. Chem. Sci. Perkins Trans. 2: 159-162; y Rao J *et al.* (1999), Chem. & Biol. 6: 353-359. Harris CM *et al.* sugieren que la rigidez estructural relativa transmitida a la molécula de vancomicina en la unión con dipéptidos y tripéptidos en disolución bloqueó el reordenamiento de la estructura principal de la vancomicina de asparagina a isoaspartato por medio de un producto intermedio de imida cíclica. Esto es coherente con la observación de los inventores en el documento US4670258 comentado anteriormente. Sin embargo, aunque pueden estar implicados ligandos de aminoácidos individuales tales como N-acetil-D-alanina en la dimerización de antibióticos glicopeptídicos en disolución en determinadas condiciones, no está claro que tales ligandos confieran rigidez estructural similar en un complejo con antibióticos tales como vancomicina tal como hacen los ligandos dipeptídicos y tripeptídicos. Además, estos estudios no investigaron o comentaron la estabilidad a largo plazo de la vancomicina y antibióticos glicopeptídicos relacionados en disoluciones para uso farmacéutico.

Raverdy *et al.* (J Antimicrob Chemother 2013; 68: 1179-1182) observaron la estabilidad de una disolución intravenosa de 10 g/l de vancomicina en glucosa al 5% durante hasta 48 horas en condiciones que simulaban la administración de la disolución a un paciente, y durante hasta 72 horas a 50°C. El estudio también examinó la compatibilidad de la disolución con diversas sustancias administradas conjuntamente a través de un conector en Y, durante un tiempo de contacto de una hora a temperatura ambiente. Los autores concluyeron que, en las condiciones y los tiempos observados, la vancomicina era estable y que la N-acetil-cisteína (usada como antioxidante en casos de intoxicación por paracetamol) y las disoluciones de aminoácidos (usadas para la nutrición parenteral) no provocaron la alteración de la vancomicina cuando se administraron conjuntamente. Sin embargo, no se investigaron o comentaron las condiciones y los componentes necesarios para la estabilidad a largo plazo de disoluciones de vancomicina.

Por tanto, sigue existiendo la necesidad de disoluciones de vancomicina y glicopéptidos relacionados que posean estabilidad a largo plazo en condiciones de uso y almacenamiento normales, y que sigan siendo adecuadas para la administración a un sujeto durante todo su periodo de estabilidad.

### Sumario de la invención

La presente divulgación se refiere a composiciones farmacéuticas estabilizadas que comprenden antibióticos glicopeptídicos. Por ejemplo, una divulgación se refiere a composiciones farmacéuticas estabilizadas que comprenden vancomicina.

La presente divulgación proporciona composiciones glicopeptídicas antibióticas que comprenden un N-acetil-D-aminoácido o N-acetil-glicina.

La presente divulgación proporciona composiciones glicopeptídicas antibióticas que comprenden un N-acetil-D-aminoácido o N-acetil-glicina para su uso como medicamento.

La presente divulgación proporciona composiciones glicopeptídicas antibióticas que comprenden un N-acetil-D-aminoácido o N-acetil-glicina para su uso en tratamiento de infecciones bacterianas.

La presente divulgación proporciona composiciones glicopeptídicas antibióticas que comprenden N-acetil-D-alanina o N-acetil-glicina.

La presente invención proporciona composiciones glicopeptídicas antibióticas que comprenden N-acetil-D-alanina o N-acetil-glicina para su uso como medicamento, en la que la composición es una composición líquida.

- La presente invención proporciona composiciones glicopeptídicas antibióticas que comprenden N-acetil-D-alanina o N-acetil-glicina para su uso en el tratamiento de infecciones bacterianas, en la que la composición es una composición líquida.
- 5 En una realización de la presente invención, las composiciones son acuosas.
- En una realización de la presente invención, las composiciones son acuosas y tienen un pH de aproximadamente 2-7.
- 10 En una realización de la presente invención, las composiciones son acuosas y tienen un pH de aproximadamente 3-6.
- En una realización de la presente invención, las composiciones son acuosas y tienen un pH de aproximadamente 4,0-5,5.
- 15 En una realización de la presente invención, las composiciones son acuosas y tienen un pH de aproximadamente 4,5-5,5.
- 20 En una realización de la presente invención, las composiciones comprenden además un aminoácido y/o un disolvente orgánico.
- En una realización de la presente invención, las composiciones comprenden además un aminoácido seleccionado de glicina, alanina, serina, leucina, valina, lisina, arginina y ornitina.
- 25 En una realización de la presente invención, las composiciones comprenden además un aminoácido seleccionado de D-alanina, D-serina, D-leucina, D-valina, L-lisina, D-lisina, L-ornitina, D-ornitina o L-arginina.
- En una realización de la presente invención, las composiciones comprenden además un aminoácido seleccionado de D-serina, D-leucina, D-valina, L-lisina, D-lisina, L-ornitina, D-ornitina o L-arginina.
- 30 Las composiciones según la presente invención son adecuadas para su almacenamiento en estado líquido, proporcionado de ese modo viales, jeringas y envases i.v. "listos para usar", tal como se conoce en la técnica, que comprenden las composiciones de vancomicina estabilizadas. Cuando estas se administran a pacientes, no hay necesidad de la etapa de reconstituir un polvo de vancomicina liofilizado; sin embargo, el contenido de los viales y las jeringas podría diluirse adicionalmente hasta la concentración objetivo antes de la administración. Los diluyentes adecuados para las disoluciones de la invención incluyen cualquier diluyente conocido aceptable para su uso farmacéutico (por ejemplo, administración intravenosa); por ejemplo, agua, solución salina fisiológica, disolución de dextrosa al 5%, disolución de Ringer lactada o combinaciones de los mismos.
- 35 La presente divulgación proporciona además un método para estabilizar antibióticos glicopeptídicos que implica la adición de N-acetil-D-aminoácidos a una disolución que comprende un antibiótico glicopeptídico o la adición de un antibiótico glicopeptídico a una disolución que comprende N-acetil-D-aminoácidos.
- 40 En una divulgación, se añade también al menos un aminoácido adicional y/o se añade al menos un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable.
- 45 La presente invención proporciona un método para estabilizar un antibiótico glicopeptídico que implica la adición de N-acetil-D-alanina o N-acetil-glicina a una disolución que comprende un antibiótico glicopeptídico o la adición de un antibiótico glicopeptídico a una disolución que comprende N-acetil-D-alanina o N-acetil-glicina.
- 50 En una realización, se añade también al menos un aminoácido adicional y/o se añade al menos un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable.
- 55 La presente invención proporciona disoluciones líquidas que comprenden aproximadamente el 0,1-1% p/v de vancomicina y N-acetil-D-alanina, en la que las disoluciones tienen un pH de aproximadamente 4-6.
- En una realización, las disoluciones comprenden además un aminoácido seleccionado de D-alanina, D-serina, D-leucina, D-valina, L-lisina, D-lisina, L-ornitina, D-ornitina o L-arginina.
- 60 En otra realización, las disoluciones comprenden además L-lisina.
- En otra realización, las disoluciones comprenden además L-lisina y tienen un pH de aproximadamente 4,5-5,5.
- 65 En otra realización, las disoluciones comprenden además L-lisina y tienen un pH de aproximadamente 4,5-5,5, en la que la razón molar de antibiótico glicopeptídico con respecto a L-lisina es de aproximadamente 1:5-1:30.

En otra realización, las disoluciones comprenden además L-lisina y tienen un pH de aproximadamente 4,5-5,5, en la que la razón molar de antibiótico glicopeptídico con respecto a N-acetil-D-alanina es de aproximadamente 1:5-1:40 y en la que la razón molar de antibiótico glicopeptídico con respecto a L-lisina es de aproximadamente 1:5-1:30.

5 La presente invención proporciona disoluciones líquidas que comprenden aproximadamente el 3-10% p/v de antibiótico glicopeptídico y N-acetil-D-alanina, en la que las disoluciones tienen un pH de aproximadamente 4-6.

10 La presente invención proporciona disoluciones líquidas que comprenden aproximadamente el 0,1-1% p/v de antibiótico glicopeptídico y N-acetil-D-alanina, en la que las disoluciones tienen un pH de aproximadamente 4-6.

La presente invención proporciona disoluciones líquidas que comprenden aproximadamente el 1-10% p/v de antibiótico glicopeptídico y N-acetil-D-alanina, en la que las disoluciones tienen un pH de aproximadamente 4-6.

15 En una realización, las disoluciones comprenden además un aminoácido seleccionado de D-alanina, D-serina, D-leucina, D-valina, L-lisina, D-lisina, L-ornitina, D-ornitina o L-arginina.

En otra realización, las disoluciones comprenden además L-lisina.

20 En otra realización, las disoluciones comprenden además L-lisina y tienen un pH de aproximadamente 4,5-5,5.

En otra realización, las disoluciones comprenden además L-lisina y tienen un pH de aproximadamente 4,5-5,5, en la que la razón molar de antibiótico glicopeptídico con respecto a L-lisina es de aproximadamente 1:0,5-1:4.

25 En otra realización, las disoluciones comprenden además L-lisina y tienen un pH de aproximadamente 4,5-5,5, en la que la razón molar de antibiótico glicopeptídico con respecto a N-acetil-D-alanina es de aproximadamente 1:1-1:4 y en la que la razón molar de antibiótico glicopeptídico con respecto a L-lisina es de aproximadamente 1:0,5-1:4.

30 La presente invención proporciona disoluciones acuosas que comprenden aproximadamente el 0,5% p/v de antibiótico glicopeptídico y L-lisina y N-acetil-D-alanina en una razón molar de aproximadamente 1:20:30, en la que las disoluciones tienen un pH de aproximadamente 4,5-5,5.

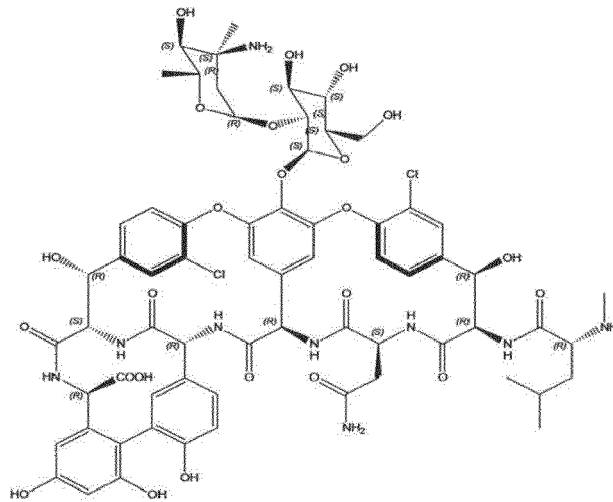
35 La presente invención proporciona disoluciones acuosas que comprenden aproximadamente el 5% p/v de antibiótico glicopeptídico y L-lisina y N-acetil-D-alanina en una razón molar de aproximadamente 1:2:2, en la que las disoluciones tienen un pH de aproximadamente 4,5-5,5.

#### **Breve descripción del dibujo**

40 La figura 1 es una representación de las estructuras moleculares de vancomicina, teicoplanina, telavancina, dalbavancina y oritavancina tal como divulgó Kang y Park, Journal of Bacteriology and Virology 2015 vol. 45 n.º 2 páginas 67-78.

#### **Descripción detallada**

45 La vancomicina es un antibiótico glicopeptídico tricíclico. Su estructura se representa en la fórmula 1. Su pureza en la formulación puede evaluarse mediante el contenido de vancomicina B.



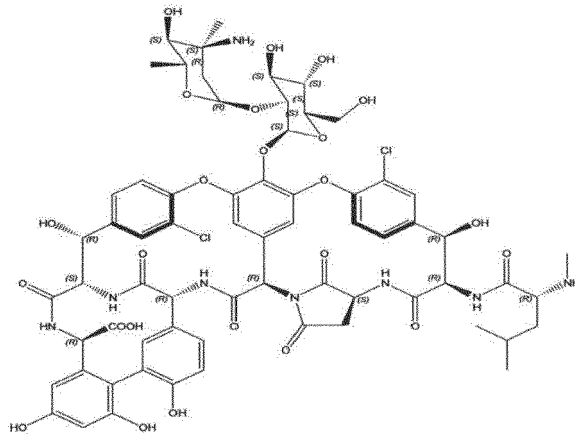
Fórmula 1.

“Vancomicina” tal como se usa en el presente documento significa el compuesto representado en la fórmula 1 y también las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, por ejemplo clorhidrato de vancomicina.

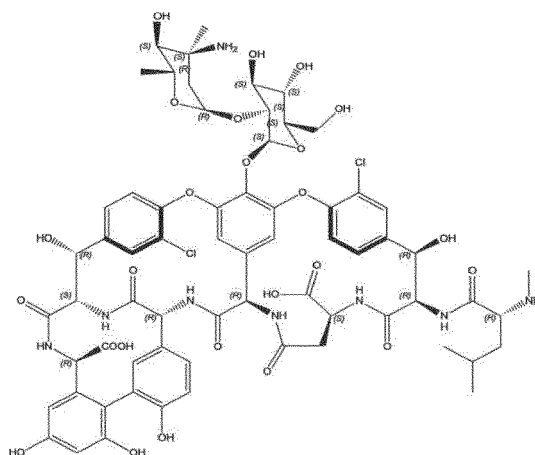
5 Las composiciones acuosas que comprenden “clorhidrato de vancomicina” cubren, pero no significa que estén limitadas a, disoluciones elaboradas disolviendo clorhidrato de vancomicina o mediante la adición de cantidades equimolares de HCl a la base de vancomicina.

10 La vancomicina se degrada en las siguientes impurezas de degradación principales: DAMS (Des-(amido)-succinimido-vancomicina B), que luego se convierte en Des-(amido)-isoaspartato-vancomicina B menor/mayor (CDP1-m/M). Las impurezas Des-(amido)-isoaspartato-vancomicina B menor/mayor se cuantifican como una impureza denominada CDP1.

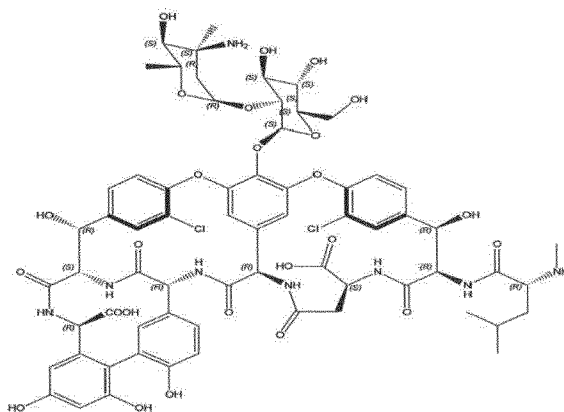
15 Las estructuras de estas dos impurezas se muestran a continuación como las fórmulas 2, 3a y 3b.



Fórmula 2. DAMS (Des-(amido)-succinimido-Vancomicina B)



Fórmula 3a. CDP1 menor



Fórmula 3b. CDP1 mayor

- 5 Otros antibióticos glicopeptídicos que están relacionados con la vancomicina también están dentro del alcance de la invención. Tal como se usa en el presente documento, “antibiótico glicopeptídico” significa moléculas que contienen una estructura heptapeptídica que proporciona una afinidad específica para el extremo terminal D-alanil-D-alanina del pentapéptido de peptidoglicano, incluyendo, por ejemplo, vancomicina, telavancina, oritavancina, teicoplanina y dalbavancina (véase Parenti y Cavalleri, *Journal of Antibiotics*, diciembre de 1989, página 1882). Las estructuras para algunas de estas moléculas se muestran en la figura 1, que está adaptada de Kang y Park, *Journal of Bacteriology and Virology*, 2015 vol. 45 n.º 2 páginas 67-78.

Una “composición” es cualquier mezcla que comprende más de un compuesto, por ejemplo una mezcla de dos principios activos o una mezcla de un principio activo farmacéutico y uno o más excipientes farmacéuticos. Las “composiciones” según la presente invención incluyen, pero no se limitan a, disoluciones a granel, disoluciones elaboradas disolviendo un polvo liofilizado y disoluciones farmacéuticas.

Una “composición farmacéutica” es cualquier composición adecuada y destinada para su uso *in vivo*, por ejemplo administración a un paciente o un sujeto. Tal como se usa en el presente documento, los términos “paciente” y “sujeto” son intercambiables, y se refieren a cualquier individuo humano o animal que esté recibiendo una composición de la invención.

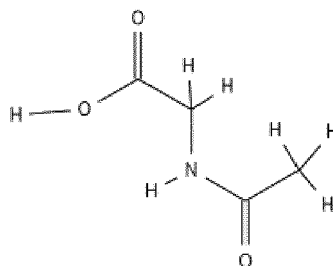
Una “composición acuosa farmacéutica” es una disolución adecuada y destinada para su uso *in vivo*, por ejemplo administración a un paciente, o bien directamente o bien después de la dilución con un diluyente adecuado.

El término “aminoácido” significa cualquier aminoácido, incluyendo, pero sin limitarse a, los 20 aminoácidos que se producen de manera natural en péptidos en ambas formas D y L, y también cubre cualquier sal de los mismos, especialmente sales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, el término “aminoácido” incluye alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina, valina y ornitina, y cualesquiera conformaciones de los mismos.

Por tanto, el término “aminoácido” incluye L-alanina, L-arginina, L-asparagina, ácido L-aspártico, L-cisteína, ácido L-glutámico, L-glutamina, L-histidina, L-isoleucina, L-leucina, L-lisina, L-metionina, L-fenilalanina, L-prolina, L-serina, L-treonina, L-triptófano, L-tirosina, L-valina y L-ornitina.

5 Por tanto, se incluye D-alanina, D-arginina, D-asparagina, ácido D-aspártico, D-cisteína, ácido D-glutámico, D-glutamina, D-histidina, D-isoleucina, D-leucina, D-lisina, D-metionina, D-fenilalanina, D-prolina, D-serina, D-treonina, D-triptófano, D-tirosina, D-valina y D-ornitina.

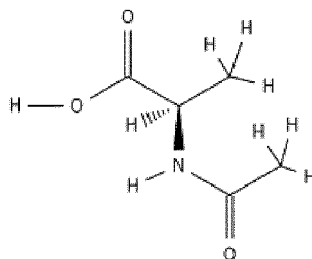
10 “N-acetil-glicina” es un compuesto representado por la siguiente estructura:



o el compuesto tal como se indica por el número de registro CAS 543-24-8.

15 Puede existir como un ácido o en forma desprotonada. El término “N-acetil-glicina” también cubre cualquier sal de la misma, especialmente sales farmacéuticamente aceptables.

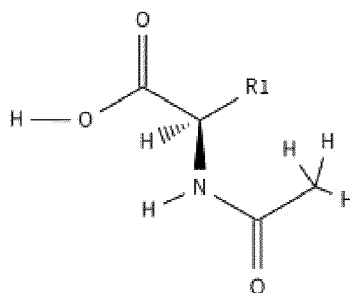
20 “N-acetil-D-alanina” es un compuesto que podría representarse por la siguiente estructura:



o el compuesto tal como se indica por el número de registro CAS: 19436-52-3.

25 Puede existir como un ácido o en forma desprotonada. El término “N-acetil-D-alanina” también cubre cualquier sal de la misma, especialmente sales farmacéuticamente aceptables.

“N-acetil-D-aminoácidos” son compuestos representados por la siguiente estructura

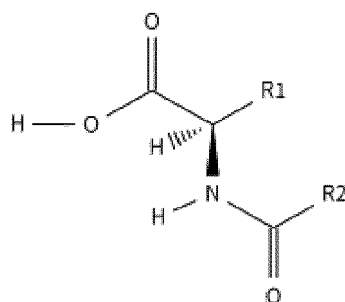


30 **Fórmula 4**

en la que R1 es una cadena lateral de  $\alpha$ -aminoácidos. Los ejemplos de tales cadenas laterales incluyen  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$  y  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  que son las cadenas laterales de alanina, serina y valina, respectivamente. El término “N-acetil-D-aminoácidos” también cubre cualquier sal de los mismos, especialmente sales farmacéuticamente aceptables.

35 “D-aminoácidos N-modificados” son compuestos representados por la siguiente estructura





Fórmula 5

en la que R1 se selecciona de -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

y R2 se selecciona de -H, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

El término “D-aminoácidos N-modificados” pretende cubrir sales (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos.

“pH” es la unidad de medición convencional de la actividad de iones de hidrógeno en una disolución a 25°C a menos que se especifique otra temperatura.

“pH de 3-6” pretende incluir cualquier valor de pH desde 3-6 incluyendo pH 3 e incluyendo pH 6 y cualquier valor de pH entre 3 y 6.

“pH de 4-5,5” pretende incluir cualquier valor de pH desde 4-5,5 incluyendo pH 4 e incluyendo pH 5,5 y cualquier valor de pH entre 4 y 5,5.

El pH de las composiciones de vancomicina según la presente invención se ve afectado por la concentración de cada uno de los componentes. El pH de las disoluciones de vancomicina según la presente invención puede ajustarse de cualquier manera adecuada, por ejemplo mediante la adición de disoluciones acuosas de ácido clorhídrico o disoluciones acuosas de hidróxido de sodio. Tales disoluciones pueden diluirse o concentrarse. Por tanto, los agentes de ajuste del pH adecuados incluyen, pero no se limitan a, HCl 0,01 M, HCl 0,1 M, HCl 1 M, HCl 2 M, HCl 3 M, HCl 4 M, HCl 5 M, HCl 6 M, NaOH 0,01 M, NaOH 0,1 M, NaOH 1 M, NaOH 2 M, NaOH 3 M, NaOH 4 M, NaOH 5 M y NaOH 6 M. Por tanto, los agentes de ajuste del pH adecuados incluyen, pero no se limitan a, HCl 0,01-6 M y NaOH 0,01-6 M.

“Agua ultrapura” significa agua sustancialmente pura, por ejemplo agua purificada mediante destilación o un procedimiento de purificación que es equivalente o superior a la destilación en la retirada de productos químicos.

“Composición acuosa” significa cualquier disolución en la que el agua es el principal disolvente (igual o por encima del 50% v/v). Las disoluciones acuosas incluyen, pero no se limitan a, disoluciones que comprenden aproximadamente el 50%, el 60%, el 70%, el 80%, el 85%, el 90%, el 95%, el 98% o el 99% v/v de agua. Las disoluciones acuosas pueden comprender un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable como etanol, polietilenglicoles (PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 600, PEG 4000, etc.). Las disoluciones acuosas pueden comprender aproximadamente el 50% v/v o menos de un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable como etanol, PEG 300, PEG 400, etc.

“Disolución a granel” es cualquier disolución adecuada para la liofilización o para el llenado en viales, jeringas o recipientes de infusión (por ejemplo, frascos o bolsas de i.v.).

Por tanto, las composiciones antibióticas glicopeptídicas según la presente invención están en un estado líquido; por ejemplo, disoluciones acuosas con agua como el único disolvente o disoluciones acuosas que comprenden además un disolvente orgánico (por ejemplo, la adición de aproximadamente el 2-50% v/v de disolvente orgánico, la adición de aproximadamente el 2-40% v/v de disolvente orgánico, aproximadamente el 5-40% v/v de disolvente orgánico, aproximadamente el 10-30% v/v de disolvente orgánico, etc.).

Los disolventes orgánicos adecuados para las composiciones glicopeptídicas antibióticas estabilizadas según la presente invención incluyen cualquier disolvente farmacéuticamente aceptable capaz de aumentar la solubilidad de los aminoácidos en la disolución antibiótica glicopeptídica. Incluyen, pero no se limitan a, etanol y polietilenglicoles (PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 600, PEG 4000, etc.).

Según una realización preferida de la presente invención, las disoluciones antibióticas glicopeptídicas comprenden

aproximadamente el 5-30% v/v de etanol. Según otra realización preferida de la presente invención, las disoluciones antibióticas glicopeptídicas comprenden aproximadamente el 10% v/v de etanol.

Según otra realización preferida de la presente invención, las disoluciones antibióticas glicopeptídicas comprenden aproximadamente el 50-60% v/v de polietilenglicol. Según una realización preferida de la presente invención, las disoluciones antibióticas glicopeptídicas comprenden aproximadamente el 50-60% v/v de PEG 400. Según una realización preferida de la presente invención, las disoluciones antibióticas glicopeptídicas comprenden aproximadamente el 50-60% v/v de PEG 300. Según una realización preferida de la presente invención, las disoluciones antibióticas glicopeptídicas comprenden aproximadamente el 55% v/v de PEG 400.

En una realización preferida, las disoluciones de la invención comprenden vancomicina.

Por tanto, la presente invención proporciona disoluciones antibióticas glicopeptídicas líquidas estables o estabilizadas, por ejemplo disoluciones de vancomicina. La estabilidad de una disolución antibiótica glicopeptídica según la invención puede determinarse midiendo la cantidad de antibiótico glicopeptídico, por ejemplo vancomicina, restante en una disolución de la invención después de un periodo de tiempo predeterminado, preferiblemente expresado como porcentaje, por ejemplo como porcentaje de área de pico de un cromatograma tal como se describe en más detalle a continuación. Por ejemplo, una disolución estable o estabilizada según la invención puede ser una que tiene al menos aproximadamente el 85%, el 86%, el 87%, el 88%, el 89%, el 90%, el 91%, el 92%, el 93%, el 94%, el 95%, el 96%, el 97%, el 98%, el 99%, el 99,5% o el 100% de antibiótico glicopeptídico, por ejemplo vancomicina, restante después de un periodo de tiempo predeterminado.

Por ejemplo, el periodo de tiempo predeterminado podría ser 18 meses desde la fecha de elaboración. La cantidad de antibiótico predeterminada o la pureza de antibiótico predeterminada podría ser cualquier valor tal como se requiera según guías farmacéuticas o autoridades farmacéuticas, como una pureza cromatográfica dada del principio activo tal como se mide según la Farmacopea Europea o la USP.

Alternativamente, la cantidad de antibiótico glicopeptídico con respecto a productos de descomposición de antibiótico glicopeptídico, por ejemplo vancomicina con respecto a productos de descomposición de vancomicina, en la disolución después de un periodo de tiempo predeterminado puede relacionarse entre sí para expresar estabilidad de la disolución, preferiblemente como porcentaje de antibiótico glicopeptídico restante o de impurezas de antibiótico glicopeptídico formadas. Por ejemplo, una disolución líquida estable o estabilizada según la invención puede ser una que tenga al menos aproximadamente el 85%, el 86%, el 87%, el 88%, el 89%, el 90%, el 91%, el 92%, el 93%, el 94%, el 95%, el 96%, el 97%, el 98%, el 99%, el 99,5% o el 100% de antibiótico glicopeptídico, por ejemplo vancomicina restante después de un periodo de tiempo predeterminado.

La estabilidad de las presentes disoluciones también puede expresarse como la cantidad de impurezas de antibiótico glicopeptídico, por ejemplo vancomicina, presentes después de un periodo de tiempo predeterminado. Por ejemplo, una disolución estable o estabilizada según la invención puede ser una que tenga no más de aproximadamente el 15%, el 14%, el 13%, el 12%, el 11%, el 10%, el 9%, el 8%, el 7%, el 6%, el 5%, el 4%, el 3%, el 2%, el 1% o el 0,5% de impurezas presentes después de un periodo de tiempo predeterminado.

No es necesario medir todos los tipos de productos de descomposición de antibiótico glicopeptídico presentes, por ejemplo productos de descomposición de vancomicina presentes. Por tanto, se contempla por la presente invención, en una realización a modo de ejemplo, que la estabilidad de las presentes disoluciones puede determinarse midiendo la cantidad de DAMS (fórmula 2) en la muestra después de un periodo de tiempo predeterminado, y que expresa esa estabilidad, por ejemplo, como porcentaje de vancomicina restante o de DAMS presente. Asimismo, se contempla por la presente invención que la estabilidad de las presentes disoluciones puede determinarse midiendo la cantidad de CDP1-m/M (fórmulas 3a y 3b) en la muestra después de un periodo de tiempo predeterminado, y que expresa esa estabilidad, por ejemplo, como porcentaje de vancomicina restante o de DAMS y/o CDP1-m/M presentes. La concentración del antibiótico glicopeptídico o de impurezas de antibiótico glicopeptídico, por ejemplo vancomicina o impurezas de vancomicina, en las presentes disoluciones puede medirse mediante cualquier técnica adecuada, y expresarse en cualquier unidad conveniente (es decir, porcentaje de área de pico de cromatograma, milimolar, etc.). Un experto en la técnica entendería fácilmente que existen otros modos para determinar el porcentaje de glicopéptido o de productos de descomposición glicopeptídicos, por ejemplo vancomicina o productos de descomposición de vancomicina, en disoluciones líquidas de la invención después de un periodo de tiempo predeterminado.

La estabilidad de las presentes disoluciones también puede expresarse de manera distinta del porcentaje de antibiótico glicopeptídico o productos de descomposición de antibiótico glicopeptídico, por ejemplo vancomicina restante o de productos de descomposición de vancomicina, en disolución después de un periodo de tiempo predeterminado. La estabilidad también puede expresarse en cuanto a concentración o cantidad absoluta de o bien antibiótico glicopeptídico (por ejemplo, como vancomicina B) o bien de cualquier antibiótico glicopeptídico, por ejemplo vancomicina, producto de descomposición o combinación de productos de descomposición.

La estabilidad también puede representarse como la pureza de los principios activos en una disolución líquida de la

invención. Por ejemplo, si la disolución contiene inicialmente el antibiótico glicopeptídico en una determinada pureza, la estabilidad de la disolución se verá reflejada en una disminución en la pureza cromatográfica del antibiótico glicopeptídico con el tiempo. Una disolución estable contendría el antibiótico glicopeptídico en una pureza cromatográfica especificada después de un periodo de tiempo predeterminado. En la tabla 1, la pureza cromatográfica inicial de la vancomicina es de aproximadamente el 96% y disminuye hasta aproximadamente el 87% durante el almacenamiento durante 4 semanas a 25°C en disoluciones que no están estabilizadas.

Las técnicas adecuadas para medir la concentración de antibiótico glicopeptídico, por ejemplo vancomicina (generalmente medida como vancomicina B) o antibiótico glicopeptídico, por ejemplo vancomicina, productos de descomposición en las presentes disoluciones, se conocen en la técnica e incluyen HPLC y otros métodos de cromatografía de líquidos tal como se divulga en la Farmacopea de los Estados Unidos, formulario nacional para clorhidrato de vancomicina (USP 36 - NF 31), cuya divulgación se incorpora en el presente documento como referencia. Un método preferido para medir la concentración de antibióticos glicopeptídicos y productos de descomposición de antibiótico glicopeptídico, tales como vancomicina y/o productos de descomposición de vancomicina, se muestra en los ejemplos a continuación y se divulga en la Farmacopea Europea 8.0, páginas 3525-3527, cuya divulgación se incorpora en el presente documento como referencia.

La estabilidad de las presentes disoluciones también puede medirse sometiendo a prueba la actividad del antibiótico glicopeptídico en la disolución al final de un periodo de tiempo predeterminado. Por ejemplo, puede medirse la capacidad de la disolución para inhibir el crecimiento bacteriano y puede compararse, por ejemplo, con la actividad de una porción de la disolución sometida a prueba al INICIO del periodo de tiempo predeterminado. Alternativamente, puede compararse la actividad del antibiótico glicopeptídico de una disolución líquida de la invención después de un periodo de tiempo predeterminado con aquella de una disolución idéntica recién preparada o una disolución de antibiótico glicopeptídico de control. En una realización preferida, las presentes disoluciones comprenden vancomicina. Los métodos adecuados para determinar la actividad de vancomicina en disoluciones líquidas de la invención incluyen pruebas para determinar la concentración mínima inhibitoria de vancomicina en una disolución de la invención frente a organismos de prueba convencionales, tales como *Staphylococcus aureus*. Un método preferido para determinar la actividad de vancomicina en las presentes disoluciones se muestra en el ejemplo 5 a continuación.

La presente invención proporciona disoluciones antibióticas glicopeptídicas líquidas estables o estabilizadas que pueden transportarse, almacenarse y usarse sin condiciones especiales (es decir, refrigeración) tal como se formulan durante hasta dos años desde que se producen. Tal como se usa en el presente documento, una disolución estable o estabilizada de la invención puede ser una disolución que es estable o está estabilizada (tal como se comentó anteriormente) en estado líquido durante entre aproximadamente una semana y 24 meses. Por ejemplo, una disolución estable o estabilizada de la invención puede ser una disolución que es estable o está estabilizada (tal como se comentó anteriormente) en estado líquido durante al menos aproximadamente una semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas o 12 semanas. Por ejemplo, una disolución estable o estabilizada de la invención puede ser una disolución que es estable o está estabilizada (tal como se comentó anteriormente) en estado líquido durante al menos hasta aproximadamente 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 21, 22, 23 ó 24 meses en condiciones normales de envío y almacenamiento, es decir, a temperaturas de aproximadamente 25°C. En una realización, las disoluciones de la invención son estables o están estabilizadas durante aproximadamente 17, 18, 21 ó 24 meses a aproximadamente 25°C.

Las disoluciones estables o estabilizadas de la invención son adecuadas para su administración a un sujeto en cualquier momento durante su periodo de estabilidad (por ejemplo, durante entre aproximadamente una semana y 24 meses). Adecuado para su administración a un sujeto significa que la disolución estable o estabilizada de la invención contiene suficiente antibiótico glicopeptídico, por ejemplo vancomicina, y está suficientemente libre de impurezas (incluyendo productos de descomposición de antibiótico glicopeptídico), que la disolución producirá el efecto terapéutico deseado sobre el sujeto. Por tanto, la divulgación proporciona un método para tratar una infección bacteriana en un sujeto, que comprende administrar una disolución a un sujeto, de manera que se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de antibiótico glicopeptídico. En una realización preferida, se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de vancomicina.

Tal como se usa en el presente documento, una "cantidad terapéuticamente eficaz de antibiótico glicopeptídico" es una cantidad que es suficiente para tratar una infección bacteriana de un sujeto. Una infección bacteriana se trata cuando uno o más síntomas de esa infección permanecen sustancialmente iguales, se mejoran en cualquier grado o se evita que se produzcan. El tratamiento de una infección bacteriana también incluye la exposición de efectos bactericidas o bacteriostáticos. Un médico experto es capaz de evaluar si una infección bacteriana está tratándose tras la administración de disoluciones de la invención.

El método de tratamiento según la divulgación también incluye la administración de antibiótico glicopeptídico a un sujeto de manera que se cumplan determinados parámetros farmacocinéticos. Por ejemplo, las disoluciones de la invención, si se administran mediante infusión intravenosa, pueden producir los parámetros farmacocinéticos descritos en la tabla 2 de Van Bambeke, F (2006), Curr. Opin. Invest. Drugs 7(8): 740-749, cuya divulgación se

incorpora en el presente documento como referencia. En una realización preferida, las disoluciones que comprenden vancomicina, si se administran mediante infusión intravenosa, pueden producir los parámetros farmacocinéticos descritos en el prospecto de clorhidrato de vancomicina para inyección de Hospira, incorporado en el presente documento como referencia. Por tanto, la administración intravenosa de las disoluciones a un sujeto puede producir una concentración media en plasma de 63 microgramos/ml inmediatamente después de la infusión de 1 gramo de vancomicina (15 mg/kg) a lo largo de 60 minutos. La dosificación múltiple de 500 mg de vancomicina infundida a lo largo de 30 minutos puede producir una concentración media en plasma de aproximadamente 49 microgramos/ml al finalizar la infusión, concentraciones medias en plasma de aproximadamente 19 microgramos/ml dos horas después de la infusión, y concentraciones medias en plasma de aproximadamente 10 microgramos/ml seis horas después de la infusión.

Se entiende que las disoluciones de la invención pueden formularse y administrarse de cualquier manera adecuada, tal como se conoce bien en la técnica. Por ejemplo, las presentes disoluciones pueden administrarse por vía parenteral; por ejemplo, mediante infusión intravenosa. Las presentes disoluciones también pueden administrarse por vía enteral, por ejemplo por vía oral.

Las composiciones glicopeptídicas antibióticas en estado líquido según la presente invención incluyen cualquier concentración farmacéuticamente aceptable de antibiótico glicopeptídico, por ejemplo vancomicina. Además, se incluye cualquier concentración de antibiótico glicopeptídico que tras la dilución con un diluyente adecuado proporcionará una concentración farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, la concentración de antibiótico glicopeptídico, por ejemplo vancomicina, en las disoluciones líquidas según la presente invención incluye aproximadamente el 0,1-20% p/v, el 0,5-20% p/v, el 3-15% p/v, el 5-15% p/v o el 3-10% p/v. La concentración de antibiótico glicopeptídico preferida, por ejemplo vancomicina, en las disoluciones líquidas según la presente invención incluye aproximadamente el 0,5-15% p/v. Incluso la concentración de antibiótico glicopeptídico más preferida, por ejemplo en las disoluciones líquidas según la presente invención incluye aproximadamente el 0,5-10% p/v. Además, se prefieren disoluciones líquidas que comprenden aproximadamente el 0,5% p/v, aproximadamente el 5% p/v o aproximadamente el 10% p/v de antibiótico glicopeptídico, por ejemplo vancomicina.

Según la presente invención, la razón molar adecuada de un N-acetil-D-aminoácido con respecto a antibiótico glicopeptídico, por ejemplo vancomicina, es de aproximadamente 0,5:1 a 40:1. Según la presente invención, una razón molar preferida de un D-aminoácido N-acetilado con respecto a antibiótico glicopeptídico, por ejemplo vancomicina, es de aproximadamente 1:1 a 20:1. Según la presente invención, una razón molar preferida de un D-aminoácido N-acetilado con respecto a antibiótico glicopeptídico, por ejemplo vancomicina, es de aproximadamente 1:1 a 30:1.

Según la presente invención, la razón molar adecuada de N-acetil-D-alanina con respecto a antibiótico glicopeptídico, por ejemplo vancomicina, es de aproximadamente 0,5:1 a 40:1. Según la presente invención, una razón molar preferida de N-acetil-D-alanina con respecto a antibiótico glicopeptídico, por ejemplo vancomicina, es de aproximadamente 1:1 a 20:1. Según la presente invención, una razón molar preferida de N-acetil-D-alanina con respecto a antibiótico glicopeptídico, por ejemplo vancomicina, es de aproximadamente 1:1 a 30:1.

Según la presente invención, la razón molar adecuada de N-acetil-D-alanina con respecto a antibiótico glicopeptídico, por ejemplo vancomicina, es de aproximadamente 5:1 a 40:1 para una disolución que comprende aproximadamente el 0,5% p/v de antibiótico glicopeptídico. Según la presente invención, una razón molar preferida de N-acetil-D-alanina con respecto a antibiótico glicopeptídico, por ejemplo vancomicina, es de aproximadamente 30:1 para una disolución que comprende aproximadamente el 0,5% p/v de antibiótico glicopeptídico.

Según la presente invención, la razón molar adecuada de N-acetil-D-alanina con respecto a antibiótico glicopeptídico, por ejemplo vancomicina, es de aproximadamente 0,1:1 a 10:1 para una disolución que comprende aproximadamente el 5% p/v de antibiótico glicopeptídico. Según la presente invención, una razón molar preferida de N-acetil-D-alanina con respecto a antibiótico glicopeptídico, por ejemplo vancomicina, es de aproximadamente 2:1 para una disolución que comprende aproximadamente el 5% p/v de antibiótico glicopeptídico.

Según la presente invención, la razón molar adecuada de N-acetil-glicina con respecto a antibiótico glicopeptídico, por ejemplo vancomicina, es de aproximadamente 0,5:1 a 40:1. Según la presente invención, una razón molar preferida de N-acetil-glicina con respecto a antibiótico glicopeptídico, por ejemplo vancomicina, es de aproximadamente 1:1 a 30:1. Según la presente invención, una razón molar preferida de N-acetil-glicina con respecto a antibiótico glicopeptídico, por ejemplo vancomicina, es de aproximadamente 1:1 a 20:1.

Según la presente invención, la razón molar adecuada de un aminoácido con respecto a antibiótico glicopeptídico, por ejemplo vancomicina, es de aproximadamente 0,5:1 a 40:1. Según la presente invención, una razón molar preferida de un aminoácido con respecto a antibiótico glicopeptídico, por ejemplo vancomicina, es de aproximadamente 1:1 a 30:1. Según la presente invención, una razón molar preferida de un aminoácido con respecto a antibiótico glicopeptídico, por ejemplo vancomicina, es de aproximadamente 1:1 a 20:1.

Tal como se usa en el presente documento, un "razón molar adecuada" es la razón molar de un excipiente con

respecto a antibiótico glicopeptídico, por ejemplo vancomicina, en las disoluciones líquidas de la invención que permite la formación de una disolución líquida estable o estabilizada de la invención tal como se define en el presente documento, e incluye las razones molares descritas en los párrafos anteriores.

5 Las composiciones glicopeptídicas antibióticas líquidas estables o estabilizadas según la presente invención incluyen opcionalmente un aminoácido. En una realización preferida, las composiciones glicopeptídicas antibióticas líquidas estables o estabilizadas según la presente invención comprenden vancomicina e incluyen opcionalmente un aminoácido.

10 Los aminoácidos preferidos incluyen alanina, serina, leucina, valina, lisina, arginina y ornitina. Los aminoácidos más preferidos incluyen D-alanina, D-serina, D-leucina, D-valina, L-lisina, D-lisina, L-ornitina, D-ornitina o L-arginina.

Los aminoácidos pueden añadirse a las composiciones en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, puede añadirse L-lisina a las composiciones en forma de sal de cloruro; clorhidrato de L-lisina. También puede añadirse L-lisina a las composiciones en forma de una sal de acetato; acetato de L-lisina.

15 Los derivados de aminoácido N-acetilado más preferidos incluyen N-acetil-glicina y N-acetil-D-alanina.

Entre las muchas formulaciones proporcionadas según la presente invención, también se incluyen las siguientes:

20 • Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente el 0,5-15% p/v de antibiótico glicopeptídico y N-acetil-D-alanina en la razón molar de aproximadamente 1:0,5-1:20 que tienen un pH de aproximadamente 3-6 que comprenden además un aminoácido.

25 • Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente el 0,5-15% p/v de antibiótico glicopeptídico y N-acetil-D-alanina en la razón molar de aproximadamente 1:1-1:20 que tienen un pH de aproximadamente 3-6 que comprenden además un aminoácido.

30 • Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente el 0,5-15% p/v de antibiótico glicopeptídico y N-acetil-D-alanina en la razón molar de aproximadamente 1:1-1:30 que tienen un pH de aproximadamente 3-6 que comprenden además un aminoácido.

35 • Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente el 0,5-15% p/v de antibiótico glicopeptídico y N-acetil-D-alanina en la razón molar de aproximadamente 1:1-1:40 que tienen un pH de aproximadamente 3-6 que comprenden además un aminoácido.

40 • Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden el 0,5-15% p/v de antibiótico glicopeptídico y N-acetil-D-alanina en la razón molar de aproximadamente 1:1-1:20 que tienen un pH de aproximadamente 3-6 que comprenden además un aminoácido seleccionado de serina, leucina, valina, lisina, arginina y ornitina.

45 • Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente el 0,5-15% p/v de antibiótico glicopeptídico y N-acetil-D-alanina en la razón molar de aproximadamente 1:1-1:30 que tienen un pH de aproximadamente 3-6 que comprenden además un aminoácido seleccionado de serina, leucina, valina, lisina, arginina y ornitina.

50 • Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente el 0,5-15% p/v de antibiótico glicopeptídico y N-acetil-D-alanina en la razón molar de aproximadamente 1:1-1:40 que tienen un pH de 3-6 que comprenden además un aminoácido seleccionado de serina, leucina, valina, lisina, arginina y ornitina.

55 • Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente el 0,5-15% p/v de antibiótico glicopeptídico y N-acetil-D-alanina en la razón molar de aproximadamente 1:1-1:20 que tienen un pH de aproximadamente 3-6 que comprenden además un aminoácido seleccionado de D-serina, D-leucina, D-valina, L-lisina, D-lisina, L-arginina, D-ornitina o L-ornitina.

60 • Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente el 0,5-15% p/v de antibiótico glicopeptídico y N-acetil-D-alanina en la razón molar de aproximadamente 1:1-1:30 que tienen un pH de aproximadamente 3-6 que comprenden además un aminoácido seleccionado de D-serina, D-leucina, D-valina, L-lisina, D-lisina, L-arginina, D-ornitina o L-ornitina.

65 • Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente el 0,5-15% p/v de antibiótico glicopeptídico y N-acetil-D-alanina en la razón molar de aproximadamente 1:1-1:40 que tienen un pH de aproximadamente 3-6 que comprenden además un aminoácido seleccionado de D-serina, D-leucina, D-valina, L-lisina, D-lisina, L-arginina, D-ornitina o L-ornitina.

• Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente el 0,5-15% p/v de antibiótico glicopeptídico y N-acetil-D-alanina en la razón molar de aproximadamente 1:1-1:20 que tienen un pH de



glicopeptídico y N-acetil-D-alanina en una razón molar de aproximadamente 1:1-1:30 que tienen un pH de aproximadamente 3-6 que comprenden además un aminoácido seleccionado de L-lisina, D-lisina, L-arginina, L-ornitina o D-ornitina en una razón molar con respecto a antibiótico glicopeptídico de aproximadamente 1:1-30:1.

- 5 • Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente el 0,5-15% p/v de antibiótico glicopeptídico y N-acetil-D-alanina en una razón molar de aproximadamente 1:1-1:40 que tienen un pH de aproximadamente 3-6 que comprenden además un aminoácido seleccionado de L-lisina, D-lisina, L-arginina, L-ornitina o D-ornitina en una razón molar con respecto a antibiótico glicopeptídico de aproximadamente 1:1-30:1.
- 10 • Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente el 0,5-15% p/v de antibiótico glicopeptídico y N-acetil-D-alanina en una razón molar de aproximadamente 1:1-1:30 que tienen un pH de aproximadamente 3-6 que comprenden además L-lisina en una razón molar con respecto a antibiótico glicopeptídico de aproximadamente 1:1-30:1.
- 15 • Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente el 0,5-15% p/v de antibiótico glicopeptídico y N-acetil-D-alanina en una razón molar de aproximadamente 1:1-1:40 que tienen un pH de aproximadamente 3-6 que comprenden además L-lisina en una razón molar con respecto a antibiótico glicopeptídico de aproximadamente 1:1-30:1.
- 20 • Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente el 0,1-1% p/v de antibiótico glicopeptídico y N-acetil-D-alanina en una razón molar de aproximadamente 1:5-1:40 que tienen un pH de aproximadamente 3-6 que comprenden además L-lisina en una razón molar con respecto a antibiótico glicopeptídico de aproximadamente 1:1-30:1.
- 25 • Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente el 0,5% p/v de antibiótico glicopeptídico y N-acetil-D-alanina en una razón molar de aproximadamente 1:30 que tienen un pH de aproximadamente 4,5-6,5 que comprenden además L-lisina en una razón molar con respecto a antibiótico glicopeptídico de aproximadamente 1:20.
- 30 • Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente el 0,5% p/v de antibiótico glicopeptídico y N-acetil-D-alanina en una razón molar de aproximadamente 1:30 que tienen un pH de aproximadamente 4-6 que comprenden además L-lisina en una razón molar con respecto a antibiótico glicopeptídico de aproximadamente 1:20.
- 35 • Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente el 0,5% p/v de antibiótico glicopeptídico y N-acetil-D-alanina en una razón molar de aproximadamente 1:30 que tienen un pH de aproximadamente 4,5-5,5 que comprenden además L-lisina en una razón molar con respecto a antibiótico glicopeptídico de aproximadamente 1:20.
- 40 • Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente el 0,5-15% p/v de antibiótico glicopeptídico y un D-aminoácido N-modificado en la razón molar de aproximadamente 1:1-1:20 que tienen un pH de aproximadamente 3-6 opcionalmente que comprenden además un aminoácido.
- 45 • Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente el 0,5-15% p/v de antibiótico glicopeptídico y un D-aminoácido N-modificado en la razón molar de aproximadamente 1:1-1:30 que tienen un pH de aproximadamente 3-6 opcionalmente que comprenden además un aminoácido.
- 50 • Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente el 0,5-15% p/v de antibiótico glicopeptídico y un D-aminoácido N-modificado en la razón molar de aproximadamente 1:1-1:40 que tienen un pH de aproximadamente 3-6 opcionalmente que comprenden además un aminoácido.
- 55 • Composiciones líquidas que comprenden aproximadamente el 0,5-15% p/v de antibiótico glicopeptídico y N-acetil-D-alanina en la razón molar de aproximadamente 1:1-1:20 que tienen un pH de aproximadamente 3-6 que comprenden además un aminoácido seleccionado de D-serina, D-leucina, D-valina, L-lisina, D-lisina, L-arginina, D-ornitina o L-ornitina en una razón molar con respecto a antibiótico glicopeptídico de aproximadamente 1:1-20:1; que comprenden además aproximadamente el 10% v/v de etanol.
- 60 • Composiciones líquidas que comprenden aproximadamente el 0,5-15% p/v de antibiótico glicopeptídico y N-acetil-D-alanina en la razón molar de aproximadamente 1:1-1:30 que tienen un pH de aproximadamente 3-6 que comprenden además un aminoácido seleccionado de D-serina, D-leucina, D-valina, L-lisina, D-lisina, L-arginina, D-ornitina o L-ornitina en una razón molar con respecto a antibiótico glicopeptídico de aproximadamente 1:1-20:1; que comprenden además aproximadamente el 10% v/v de etanol.
- 65

- 5 • Composiciones líquidas que comprenden aproximadamente el 0,5-15% p/v de antibiótico glicopeptídico y N-acetil-D-alanina en la razón molar de aproximadamente 1:1-1:40 que tienen un pH de aproximadamente 3-6 que comprenden además un aminoácido seleccionado de D-serina, D-leucina, D-valina, L-lisina, D-lisina, L-arginina, D-ornitina o L-ornitina en una razón molar con respecto a antibiótico glicopeptídico de aproximadamente 1:1-30:1; que comprenden además aproximadamente el 10% v/v de etanol.
- 10 • Composiciones líquidas que comprenden aproximadamente el 0,5-15% p/v de antibiótico glicopeptídico y N-acetil-D-alanina en la razón molar de aproximadamente 1:1-1:20 que comprenden además un aminoácido.
- 15 • Composiciones líquidas que comprenden aproximadamente el 0,5-15% p/v de antibiótico glicopeptídico y N-acetil-D-alanina en la razón molar de aproximadamente 1:1-1:40 que comprenden además un aminoácido.
- 20 • Composiciones líquidas que comprenden aproximadamente el 0,5-15% p/v de antibiótico glicopeptídico y N-acetil-D-alanina en la razón molar de aproximadamente 1:1-1:30 que tienen un pH de aproximadamente 3-6 que comprenden además un aminoácido.
- 25 • Composiciones líquidas que comprenden aproximadamente el 0,5-15% p/v de antibiótico glicopeptídico y N-acetil-D-alanina en la razón molar de aproximadamente 1:1-1:40 que tienen un pH de aproximadamente 3-6 que comprenden además un aminoácido.
- 30 • Composiciones líquidas que comprenden aproximadamente el 0,5-15% p/v de antibiótico glicopeptídico y N-acetil-D-alanina en la razón molar de aproximadamente 1:1-1:40 que tienen un pH de aproximadamente 4-6 que comprenden además L-lisina en la razón molar de aproximadamente 1:1-1:30 y además aproximadamente el 50-60% v/v de polietilenglicol y agua c.s.p.
- 35 • Composiciones líquidas que comprenden aproximadamente el 0,5-15% p/v de antibiótico glicopeptídico y N-acetil-D-alanina en la razón molar de aproximadamente 1:1-1:40 que tienen un pH de aproximadamente 5-6 que comprenden además L-lisina en la razón molar de aproximadamente 1:1-1:30 y además aproximadamente el 50-60% v/v de PEG 400 o de PEG 300 y agua c.s.p.
- 40 • Composiciones líquidas que comprenden aproximadamente el 5% p/v de antibiótico glicopeptídico y N-acetil-D-alanina en la razón molar de aproximadamente 1:2 que tienen un pH de aproximadamente 4-6 que comprenden además L-lisina en la razón molar de aproximadamente 1:2 y además aproximadamente el 55% v/v de PEG 400 y agua c.s.p.
- 45 • Composiciones líquidas que comprenden aproximadamente el 5% p/v de antibiótico glicopeptídico y N-acetil-D-alanina en la razón molar de aproximadamente 1:2 que tienen un pH de aproximadamente 4,5-5,5 que comprenden además L-lisina en la razón molar de aproximadamente 1:2 y además aproximadamente el 55% v/v de PEG 400 y agua c.s.p.
- 50 • Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente el 0,5-15% p/v de vancomicina y N-acetil-D-alanina en la razón molar de aproximadamente 1:0,5-1:20 que tienen un pH de aproximadamente 3-6 que comprenden además un aminoácido.
- 55 • Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente el 0,5-15% p/v de vancomicina y N-acetil-D-alanina en la razón molar de aproximadamente 1:1-1:20 que tienen un pH de aproximadamente 3-6 que comprenden además un aminoácido.
- 60 • Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente el 0,5-15% p/v de vancomicina y N-acetil-D-alanina en la razón molar de aproximadamente 1:1-1:30 que tienen un pH de aproximadamente 3-6 que comprenden además un aminoácido.
- 65 • Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden el 0,5-15% p/v de vancomicina y N-acetil-D-alanina en la razón molar de aproximadamente 1:1-1:20 que tienen un pH de aproximadamente 3-6 que comprenden además un aminoácido seleccionado de serina, leucina, valina, lisina, arginina y ornitina.





- 5 • Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente el 0,5-15% p/v de vancomicina y N-acetil-D-alanina en la razón molar de aproximadamente 1:1-1:40 que tienen un pH de aproximadamente 3-6 que comprenden además un aminoácido seleccionado de D-serina, D-leucina, D-valina, L-lisina, D-lisina, L-arginina, D-ornitina o L-ornitina en una razón molar con respecto a vancomicina de 1:1-30:1; que comprenden además aproximadamente el 10% v/v de etanol.
- 10 • Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente el 0,5-15% p/v de vancomicina y N-acetil-D-alanina en la razón molar de 1:1-1:40 que tienen un pH de aproximadamente 3-6 que comprenden además un aminoácido seleccionado de D-serina, D-leucina, D-valina, L-lisina, D-lisina, L-arginina, D-ornitina o L-ornitina en una razón molar con respecto a vancomicina de aproximadamente 1:1-30:1; que comprenden además aproximadamente el 5-50% v/v de polietilenglicol.
- 15 • Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente el 0,5-15% p/v de vancomicina y N-acetil-D-alanina en una razón molar de aproximadamente 1:1-1:20 que tienen un pH de aproximadamente 3-6 que comprenden además un aminoácido seleccionado de L-lisina, D-lisina, L-arginina, L-ornitina o D-ornitina en una razón molar con respecto a vancomicina de aproximadamente 1:1-20:1.
- 20 • Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente el 0,5-15% p/v de vancomicina y N-acetil-D-alanina en una razón molar de aproximadamente 1:1-1:30 que tienen un pH de aproximadamente 3-6 que comprenden además un aminoácido seleccionado de L-lisina, D-lisina, L-arginina, L-ornitina o D-ornitina en una razón molar con respecto a vancomicina de aproximadamente 1:1-30:1.
- 25 • Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente el 0,5-15% p/v de vancomicina y N-acetil-D-alanina en una razón molar de aproximadamente 1:1-1:40 que tienen un pH de aproximadamente 3-6 que comprenden además un aminoácido seleccionado de L-lisina, D-lisina, L-arginina, L-ornitina o D-ornitina en una razón molar con respecto a vancomicina de aproximadamente 1:1-30:1.
- 30 • Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente el 0,5-15% p/v de vancomicina y N-acetil-D-alanina en una razón molar de aproximadamente 1:1-1:30 que tienen un pH de aproximadamente 3-6 que comprenden además L-lisina en una razón molar con respecto a vancomicina de aproximadamente 1:1-30:1.
- 35 • Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente el 0,5-15% p/v de vancomicina y N-acetil-D-alanina en una razón molar de aproximadamente 1:1-1:40 que tienen un pH de aproximadamente 3-6 que comprenden además L-lisina en una razón molar con respecto a vancomicina de aproximadamente 1:1-30:1.
- 40 • Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente el 0,1-1% p/v de vancomicina y N-acetil-D-alanina en una razón molar de aproximadamente 1:5-1:40 que tienen un pH de aproximadamente 3-6 que comprenden además L-lisina en una razón molar con respecto a vancomicina de aproximadamente 1:1-30:1.
- 45 • Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente el 0,5% p/v de vancomicina y N-acetil-D-alanina en una razón molar de aproximadamente 1:30 que tienen un pH de aproximadamente 4,5-6,5 que comprenden además L-lisina en una razón molar con respecto a vancomicina de aproximadamente 1:20.
- 50 • Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente el 0,5% p/v de vancomicina y N-acetil-D-alanina en una razón molar de aproximadamente 1:30 que tienen un pH de aproximadamente 4,5-5,5 que comprenden además L-lisina en una razón molar con respecto a vancomicina de aproximadamente 1:20.
- 55 • Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente el 0,5-15% p/v de vancomicina y un D-aminoácido N-modificado en la razón molar de aproximadamente 1:1-1:20 que tienen un pH de aproximadamente 3-6 opcionalmente que comprenden además un aminoácido.
- 60 • Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente el 0,5-15% p/v de vancomicina y un D-aminoácido N-modificado en la razón molar de aproximadamente 1:1-1:30 que tienen un pH de aproximadamente 3-6 opcionalmente que comprenden además un aminoácido.
- 65 • Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente el 0,5-15% p/v de vancomicina y un D-aminoácido N-modificado en la razón molar de aproximadamente 1:1-1:40 que tienen un pH de aproximadamente 3-6 que comprenden además un aminoácido.

- 5 • Composiciones líquidas que comprenden aproximadamente el 0,5-15% p/v de vancomicina y N-acetil-D-alanina en la razón molar de aproximadamente 1:1-1:20 que tienen un pH de aproximadamente 3-6 que comprenden además un aminoácido seleccionado de D-serina, D-leucina, D-valina, L-lisina, D-lisina, L-arginina, D-ornitina o L-ornitina en una razón molar con respecto a vancomicina de aproximadamente 1:1-20:1; que comprenden además aproximadamente el 10% v/v de etanol.
  - 10 • Composiciones líquidas que comprenden aproximadamente el 0,5-15% p/v de vancomicina y N-acetil-D-alanina en la razón molar de aproximadamente 1:1-1:30 que tienen un pH de aproximadamente 3-6 que comprenden además un aminoácido seleccionado de D-serina, D-leucina, D-valina, L-lisina, D-lisina, L-arginina, D-ornitina o L-ornitina en una razón molar con respecto a vancomicina de aproximadamente 1:1-20:1; que comprenden además aproximadamente el 10% v/v de etanol.
  - 15 • Composiciones líquidas que comprenden aproximadamente el 0,5-15% p/v de vancomicina y N-acetil-D-alanina en la razón molar de aproximadamente 1:1-1:40 que tienen un pH de aproximadamente 3-6 que comprenden además un aminoácido seleccionado de D-serina, D-leucina, D-valina, L-lisina, D-lisina, L-arginina, D-ornitina o L-ornitina en una razón molar con respecto a vancomicina de aproximadamente 1:1-30:1; que comprenden además aproximadamente el 10% v/v de etanol.
  - 20 • Composiciones líquidas que comprenden aproximadamente el 0,5-15% p/v de vancomicina y N-acetil-D-alanina en la razón molar de aproximadamente 1:1-1:20 que comprenden además un aminoácido.
  - 25 • Composiciones líquidas que comprenden aproximadamente el 0,5-15% p/v de vancomicina y N-acetil-D-alanina en la razón molar de aproximadamente 1:1-1:30 que comprenden además un aminoácido.
  - 30 • Composiciones líquidas que comprenden aproximadamente el 0,5-15% p/v de vancomicina y N-acetil-D-alanina en la razón molar de aproximadamente 1:1-1:40 que comprenden además un aminoácido.
  - 35 • Composiciones líquidas que comprenden aproximadamente el 0,5-15% p/v de vancomicina y N-acetil-D-alanina en la razón molar de aproximadamente 1:1-1:20 que tienen un pH de aproximadamente 3-6 que comprenden además un aminoácido.
  - 40 • Composiciones líquidas que comprenden aproximadamente el 0,5-15% p/v de vancomicina y N-acetil-D-alanina en la razón molar de aproximadamente 1:1-1:30 que tienen un pH de aproximadamente 3-6 que comprenden además un aminoácido.
  - 45 • Composiciones líquidas que comprenden aproximadamente el 0,5-15% p/v de vancomicina y N-acetil-D-alanina en la razón molar de aproximadamente 1:1-1:40 que tienen un pH de aproximadamente 3-6 que comprenden además un aminoácido.
  - 50 • Composiciones líquidas que comprenden aproximadamente el 0,5-15% p/v de vancomicina y N-acetil-D-alanina en la razón molar de aproximadamente 1:1-1:40 que tienen un pH de aproximadamente 4-6 que comprenden además L-lisina en la razón molar de aproximadamente 1:1-1:30 y además aproximadamente el 50-60% v/v de polietilenglicol y agua c.s.p.
  - 55 • Composiciones líquidas que comprenden aproximadamente el 0,5-15% p/v de vancomicina y N-acetil-D-alanina en la razón molar de aproximadamente 1:1-1:40 que tienen un pH de aproximadamente 5-6 que comprenden además L-lisina en la razón molar de aproximadamente 1:1-1:30 y además aproximadamente el 50-60% v/v de PEG 400 o de PEG 300 y agua c.s.p.
  - 60 • Composiciones líquidas que comprenden aproximadamente el 5% p/v de vancomicina y N-acetil-D-alanina en la razón molar de aproximadamente 1:2 que tienen un pH de aproximadamente 4-6 que comprenden además L-lisina en la razón molar de aproximadamente 1:2 y además aproximadamente el 55% v/v de PEG 400 y agua c.s.p.
  - 65 • Composiciones líquidas que comprenden aproximadamente el 5% p/v de vancomicina y N-acetil-D-alanina en la razón molar de aproximadamente 1:2 que tienen un pH de aproximadamente 4,5-5,5 que comprenden además L-lisina en la razón molar de aproximadamente 1:2 y además aproximadamente el 55% v/v de PEG 400 y agua c.s.p.
- La invención también proporciona métodos de estabilización de antibiótico glicopeptídico, por ejemplo vancomicina, en una disolución líquida farmacéutica de la invención, que comprenden mezclar N-acetil-D-alanina o N-acetil-glicina y vancomicina. El orden en el que se mezclan estos componentes no es crítico. Por tanto, puede añadirse N-acetil-D-alanina o N-acetil-glicina a una disolución que comprende antibiótico glicopeptídico, o puede añadirse antibiótico glicopeptídico a una disolución que comprende N-acetil-D-alanina o N-acetil-glicina. En una realización preferida, se añade N-acetil-D-alanina a una disolución que comprende antibiótico glicopeptídico o se añade antibiótico glicopeptídico a una disolución que comprende N-acetil-D-alanina. La invención también proporciona métodos de elaboración de una disolución farmacéutica de antibiótico glicopeptídico, por ejemplo vancomicina, acuosa estable

que comprende las etapas de mezclar antibiótico glicopeptídico y un excipiente seleccionado de N-acetil-D-alanina o N-acetil-glicina. De nuevo, el orden en el que se mezclan estos componentes no es crítico. En una realización preferida, los componentes se mezclan en el orden base de vancomicina + HCl diluido en una cantidad estequiométrica + N-acetil-D-alanina, ya que esto da como resultado una conversión completa de base de vancomicina a clorhidrato de vancomicina. Los métodos a modo de ejemplo no limitativos para estabilizar vancomicina o elaborar disoluciones según la invención se muestran en los ejemplos a continuación.

Las disoluciones estabilizadas o elaboradas según los métodos de la invención pueden resultar adecuadas para su uso con sujetos humanos o animales mediante técnicas conocidas en la técnica, por ejemplo esterilizando la disolución mediante cualquier medio adecuado, y envasando las disoluciones en recipientes sellados a partir de los cuales luego puede dispensarse la disolución al sujeto.

La divulgación proporciona además kits que comprenden las disoluciones de las invenciones. Los kits pueden comprender uno o más recipientes que contienen las disoluciones líquidas de la invención, preferiblemente listas para su uso, en el tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto. Sin embargo, también se contempla que las disoluciones en el uno o más recipientes puedan diluirse con un diluyente farmacéuticamente aceptable antes de su administración a un sujeto. Los kits pueden comprender además materiales, uno o más dispositivos o uno o más aparatos para dispensar o administrar las disoluciones de la invención a un sujeto, o para diluir las presentes disoluciones. Los kits pueden comprender además instrucciones para el almacenamiento y/o el uso de las disoluciones líquidas de la invención.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos no limitativos:

### Ejemplos

Se evaluaron los efectos estabilizantes de diferentes factores tales como el uso de aminoácidos en composiciones acuosas de vancomicina, la concentración de vancomicina y el pH de la composición acuosa farmacéutica, la razón molar de vancomicina con respecto a aminoácidos y el uso de disolventes orgánicos (tales como etanol, PEG 300 y PEG 400) en condiciones de prueba de estabilidad convencionales.

#### Técnicas generales

Todas las formulaciones presentadas en los ejemplos a continuación se prepararon con el volumen inicial de agua ultrapura igual a aproximadamente el 50% - 80% del volumen final del lote. Las composiciones acuosas de vancomicina presentadas comprendían entre el 0,5% - 10% (p/v) de vancomicina.

Determinadas composiciones farmacéuticas acuosas comprendían un agente de ajuste del pH. Cuando se requirió, se ajustó el pH usando disoluciones diluidas de HCl y/o NaOH.

Las de formulaciones "vancomicina básica" (el 5% y el 10% de vancomicina, p/v) y las formulaciones sin N-acetil-D-alanina o N-acetil-glicina se muestran con fines comparativos. Todas las disoluciones se sometieron a prueba usando métodos de HPLC validados capaces de cuantificar la pureza de vancomicina (contenido de vancomicina B) y las dos impurezas de degradación principales DAMS y CDP1. Las disoluciones se analizaron inmediatamente después de su preparación (análisis inicial), se llenaron en viales, se taparon y se almacenaron durante 4 semanas a  $25 \pm 2^\circ\text{C}$ /el  $60 \pm 5\%$  de HR o  $30 \pm 2^\circ\text{C}$ , y volvieron a someterse a prueba después de un periodo de tiempo predeterminado finalizado.

Las condiciones de HPLC usadas fueron aquellas divulgadas en la Farmacopea Europea 8.0, páginas 3525-3527, empleando variaciones aceptables de las condiciones tal como entenderían los expertos en la técnica para una determinada muestra, usando las siguientes condiciones:

Cromatografía de líquidos de vancomicina B (2.2.29). Las disoluciones se usaron en un plazo de 4 horas de preparación.

Disolución de prueba (a). Se disolvieron 10,0 mg de la sustancia que va a examinarse en la fase móvil A y se diluyeron hasta 5,0 ml con la fase móvil A.

Disolución de prueba (b). Se diluyeron 2,0 ml de disolución de prueba (a) hasta 50,0 ml con la fase móvil A.

Disolución de prueba (c). Se diluyeron 0,5 ml de disolución de prueba (b) hasta 20,0 ml con la fase móvil A.

Disolución de referencia. Se disolvió el contenido de un vial de clorhidrato de vancomicina CRS en agua R y se diluyó con el mismo disolvente para obtener una disolución que contenía 0,5 mg/ml. Se calentó a  $65^\circ\text{C}$  durante 24 h. Se dejó enfriar.

Columna:

## ES 2 769 849 T3

tamaño: l = 0,25 m, Ø= 4,6 mm

fase estacionaria: gel de sílice de octadecilsililo para cromatografía R (5 pm).

5

Fase móvil:

Fase móvil A: a 4 ml de trietilamina R se le añadieron 1996 ml de agua R y se ajustó a pH 3,2 con ácido fosfórico R; a 920 ml de esta disolución se le añadieron 10 ml de tetrahidrofurano R y 70 ml de acetonitrilo R;

10

Fase móvil B: a 4 ml de trietilamina R se le añadieron 1996 ml de agua R y se ajustó a pH 3,2 con ácido fosfórico R; a 700 ml de esta disolución se le añadieron 10 ml de tetrahidrofurano R y 290 ml de acetonitrilo R;

Tiempo (min)	Fase móvil A (% v/v)	Fase móvil B (% v/v)
0-13	100	0
13-22	100 -> 0	0 -> 100

15 Velocidad de flujo: 1,0 ml/min.

Detección: espectrofotómetro a 280 nm.

Inyección: 20 µl.

20

Idoneidad del sistema:

resolución: mínimo 5,0 entre los 2 picos principales en el cromatograma obtenido con la disolución de referencia;

25 razón señal con respecto a ruido: mínimo 5 para el pico principal en el cromatograma obtenido con la disolución de prueba (c);

factor de simetría: máximo 1,6 para el pico debido a la vancomicina en el cromatograma obtenido con la disolución de prueba (b).

30

Se calculó el porcentaje de contenido de clorhidrato de vancomicina B usando la siguiente expresión:

$$(Ab \times 100) / (Ab + (At/25))$$

35 Ab = área del pico debido a la vancomicina B en el cromatograma obtenido con la disolución de prueba (b);

At = suma de las áreas de los picos debidos a impurezas en el cromatograma obtenido con la disolución de prueba (a).

40 Sustancias relacionadas. La cromatografía de líquidos (2.2.29) se realizó tal como se describe en la prueba para la vancomicina B con las siguientes modificaciones:

Inyección: disolución de prueba (a), (b) y (c).

45 Por tanto, se calculó el porcentaje de contenido de cada impureza usando la siguiente expresión:

$$((Ai/25) \times 100) / (Ab + (At/25))$$

50 Ai = área del pico debido a una impureza en el cromatograma obtenido con la disolución de prueba (a);

Ab = área del pico debido a la vancomicina B en el cromatograma obtenido con la disolución de prueba (b);

At = suma de las áreas de los picos debidos a impurezas en el cromatograma obtenido con la disolución de prueba (a).

55

Ejemplo 1 - efecto de estabilización de aminoácidos:

Se prepararon composiciones farmacéuticas acuosas de base de vancomicina y clorhidrato de vancomicina en concentraciones predeterminadas y en determinadas composiciones (tal como se muestra a continuación). Se ajustó adicionalmente el pH de la disolución usando disolución diluida de HCl o disolución diluida de NaOH. Después de que se añadieron la vancomicina y los aminoácidos a la disolución en las razones molares especificadas en la tabla

60

1 a continuación, se mezcló la disolución hasta que se disolvieron las sustancias.

Tabla 1

Composición	Conc. de vancomicina (%)	Razón molar	pH	Pureza (%)		DAMS (%)		CDP1 (%)	
				INICIO	4 semanas a 25°C	INICIO	4 semanas a 25°C	INICIO	4 semanas a 25°C
Clorhidrato de vancomicina	5	/	3,13	96,3	86,6	0,6	4,5	0,2	6,0
Clorhidrato de vancomicina	10	/	3,05	96,2	87,5	0,7	4,3	0,2	5,2
N-acetil-D-alanina + base de vancomicina + HCl 4 M#	5	2:1	3,06	96,5	94,9	0,6	1,2	0,2	1,1
N-acetil-D-alanina + base de vancomicina	5	2:1	3,22	96,5	95,3	0,6	1,1	0,2	0,9
L-serina + clorhidrato de vancomicina + HCl 4 M#	10	2:1	2,98	96,2	87,6	0,6	4,1	0,2	5,2
D-serina + clorhidrato de vancomicina + HCl 4 M#	10	2:1	3,00	96,2	89,6	0,6	3,4	0,2	4,3
N-acetil-D-alanina + D-serina + base de vancomicina	5	2:2:1	3,31	96,5	95,3	0,6	0,8	0,2	0,8
D-leucina + clorhidrato de vancomicina + HCl 4 M#	10	1:1	3,02	96,2	89,2	0,6	3,4	0,2	4,3
N-acetil-D-alanina + D-leucina + base de vancomicina	5	2:2:1	3,40	96,5	95,6	0,6	0,8	0,2	0,7
L-lisina + clorhidrato de vancomicina + HCl 4 M#	10	2:1	3,03	96,5	87,6	0,7	3,9	0,1	4,9
L-lisina + D-alanina + clorhidrato de vancomicina + HCl 4 M#	10	2:2:1	2,98	96,5	93,7	0,7	1,5	0,1	1,7
L-lisina + L-alanina + clorhidrato de vancomicina + HCl 4 M#	10	2:2:1	3,00	96,1	91,7(*)	0,6	3,1(*)	0,2	2,1(*)
L-lisina + glicina + clorhidrato de vancomicina + HCl 4 M#	10	2:2:1	3,00	96,2	91,3(*)	0,6	3,2(*)	0,2	2,5(*)
N-acetil-D-alanina + L-lisina + clorhidrato de vancomicina + HCl 4 M#	5	2:2:1	3,05	96,5	94,8	0,6	1,0	0,2	1,1
N-acetil-D-alanina + L-lisina + clorhidrato de vancomicina	5	2:2:1	4,41	96,4	96,1	0,6	0,7	0,2	0,5
N-acetil-glicina + L-lisina + clorhidrato de vancomicina + HCl 4 M#	10	2:2:1	2,99	96,1	94,3	0,6	1,3	0,3	1,5
L-arginina + clorhidrato de vancomicina + HCl 4 M#	10	2:1	3,00	96,4	92,0(*)	0,6	3,1(*)	0,3	2,1(*)
N-acetil-D-alanina + L-arginina + clorhidrato de vancomicina	5	2:2:1	4,05	96,5	95,9	0,6	0,7	0,2	0,6
Clorhidrato de vancomicina + D-lisina + N-acetil-D-alanina + NaOH 0,4 M#	5	1:2:2	5,45	96,2	95,8	0,6	0,6	0,2	0,6

Clorhidrato de vancomicina + D-ornitina + N-acetil-D-alanina + NaOH 2 M/0,4 M#	5	1:2:2	5,48	96,2	95,8	0,6	0,6	0,2	0,7
Clorhidrato de vancomicina + L-ornitina + N-acetil-D-alanina + NaOH 2 M/0,4 M #	5	1:2:2	5,49	96,2	95,8	0,6	0,6	0,2	0,7
Clorhidrato de vancomicina + L-lisina monohidratada + N-acetil-D-alanina + NaOH 0,5M#	5	1:2:2	5,54	96,3	95,9	0,6	0,7	0,2	0,7
Clorhidrato de vancomicina + monoclóridato de L-lisina + N-acetil-D-alanina + NaOH 2 M/0,5 M #	5	1:2:2	5,46	96,4	95,8	0,6	0,6	0,2	0,6
Clorhidrato de vancomicina + acetato de L-lisina + N-acetil-D-alanina + NaOH 2 M/0,5 M #	5	1:2:2	5,48	96,3	95,6	0,6	0,7	0,3	0,9

# Usado como agente de ajuste del pH  
 (\*) Datos de 2 semanas (a 25±2°C/el 60±5% de HR)



Ejemplo 2 - efecto de estabilización de la concentración de vancomicina y el pH de la preparación:

- 5 Se prepararon composiciones farmacéuticas acuosas de vancomicina en concentraciones variables, y se ajustó adicionalmente el pH en determinadas formulaciones usando disolución diluida de HCl y/o disolución diluida de NaOH. Después de que se añadieran la vancomicina y los aminoácidos a la disolución en las razones molares especificadas en la tabla 2 a continuación, se mezcló la disolución hasta que se disolvieron las sustancias.

Tabla 2

Composición	Conc. de vancomicina (%)	Razón molar	pH	Pureza (%)		DAMS (%)		CDP1 (%)	
				INICIO	4 semanas a 25°C	INICIO	4 semanas a 25°C	INICIO	4 semanas a 25°C
Clorhidrato de vancomicina	5	/	3,13	96,3	86,6	0,6	4,5	0,2	6,0
Clorhidrato de vancomicina	10	/	3,05	96,2	87,5	0,7	4,3	0,2	5,2
N-acetil-D-alanina + L-lisina + clorhidrato de vancomicina + HCl 2 M <sup>#</sup>	0,5	2:2:1	3,96	96,5	92,2	0,6	1,7	0,2	3,3
Clorhidrato de vancomicina + L-lisina + N-acetil-D-alanina + NaOH 0,4 M <sup>#</sup>	2,5	1:2:2	5,57	96,4	95,1	0,6	0,6	0,3	1,5
N-acetil-D-alanina + L-lisina + clorhidrato de vancomicina + NaOH 1 M <sup>#</sup>	5	2:2:1	5,45	96,5	96,1	0,6	0,6	0,2	0,6
Clorhidrato de vancomicina + L-lisina + N-acetil-D-alanina + NaOH 0,4 M <sup>#</sup>	3	1:2:2	5,52	96,4	95,6	0,6	0,7	0,2	0,9
Clorhidrato de vancomicina + L-lisina + N-acetil-D-alanina + NaOH 0,4 M <sup>#</sup>	4	1:2:2	5,47	96,4	95,8	0,6	0,6	0,2	0,7
N-acetil-D-alanina + L-lisina + clorhidrato de vancomicina + HCl 4 M <sup>#</sup>	5	2:2:1	3,05	96,5	94,8	0,6	1,0	0,2	1,1
N-acetil-D-alanina + base de vancomicina + HCl 4 M <sup>#</sup>	5	2:1	3,06	96,5	94,9	0,6	1,2	0,2	1,1
Clorhidrato de vancomicina + L-lisina + N-acetil-D-alanina	5	1:2:2	4,08	96,5	96,0	0,6	0,7	0,2	0,6
N-acetil-D-alanina + L-lisina + clorhidrato de vancomicina	5	2:2:1	4,41	96,4	96,1	0,6	0,7	0,2	0,5
N-acetil-D-alanina + L-lisina + clorhidrato de vancomicina + HCl 4 M <sup>#</sup> + NaOH 1 M <sup>#</sup>	5	2:2:1	4,43	96,5	96,1	0,6	0,7	0,2	0,5
Clorhidrato de vancomicina + L-lisina + N-acetil-D-alanina + NaOH 0,4 M <sup>#</sup>	5	1:2:2	4,97	96,3	95,8	0,6	0,7	0,2	0,6
Clorhidrato de vancomicina + L-lisina + N-acetil-D-alanina + NaOH 0,4 M <sup>#</sup>	5	1:2:2	5,56	96,3	95,8	0,6	0,6	0,2	0,7
Clorhidrato de vancomicina + N-acetil-D-alanina + NaOH 1 M <sup>#</sup>	5	1:2	7,89	96,3	93,9	0,6	0,4	0,3	2,7

<sup>#</sup> Usado como agente de ajuste del pH

Ejemplo 3 - efecto de estabilización de la razón molar de vancomicina y aminoácidos presentes en las composiciones farmacéuticas acuosas.

- 5 Se prepararon composiciones farmacéuticas acuosas de clorhidrato de vancomicina en concentraciones variables, y se ajustó adicionalmente el pH en determinadas formulaciones usando disolución diluida de HCl y/o disolución diluida de NaOH. Después de que se añadieran la vancomicina y los aminoácidos a la disolución en las razones molares especificadas en la tabla 3 a continuación, se mezcló la disolución hasta que se disolvieron las sustancias.

Tabla 3

Composición	Conc. de vancomicina (%)	Razón molar	pH	Pureza (%)			DAMS (%)			CDP1 (%)		
				INICIO	4 semanas a 25°C	4 semanas a 30°C	INICIO	4 semanas a 25°C	4 semanas a 30°C	INICIO	4 semanas a 25°C	4 semanas a 30°C
Clorhidrato de vancomicina	5	/	3,13	96,3	86,6	85,6 (*)	0,6	4,5	5,1 (*)	0,2	6,0	6,2 (*)
Clorhidrato de vancomicina	10	/	3,05	96,2	87,5	87,2 (*)	0,7	4,3	4,8 (*)	0,2	5,2	5,1 (*)
Clorhidrato de vancomicina + L-lisina + N-acetil-D-alanina	5	1:1,5:1,5	4,04	96,3	95,8	95,0	0,6	0,8	0,9	0,2	0,7	1,4
Clorhidrato de vancomicina + L-lisina + N-acetil-D-alanina	5	1:2:2	4,08	96,5	96,0	95,6	0,6	0,7	0,8	0,2	0,6	1,0
Clorhidrato de vancomicina + L-lisina + N-acetil-D-alanina	5	1:1,5:3	3,31	96,3	95,7	95,0	0,6	0,7	0,8	0,2	0,6	1,3
Clorhidrato de vancomicina + L-lisina + N-acetil-D-alanina	5	1:1:1,5	3,32	96,3	95,1	93,9	0,6	1,0	1,1	0,2	1,1	2,2
N-acetil-D-alanina + L-lisina + clorhidrato de vancomicina + HCl 4 M#	10	1:1:1	2,98	96,1	95,2	93,6	0,6	1,0	1,3	0,3	1,0	2,2
N-acetil-D-alanina + L-lisina + clorhidrato de vancomicina + NaOH 1 M #	5	2:2:1	5,45	96,5	96,1	95,7	0,6	0,6	0,6	0,2	0,6	1,0
Clorhidrato de vancomicina + L-lisina + N-acetil-D-alanina + NaOH 0,4 M#	5	1:3:3	5,44	96,3	96,1	95,9	0,6	0,6	0,6	0,2	0,5	0,7
Clorhidrato de vancomicina + L-lisina + N-acetil-D-alanina + HCl 2M/0,4 M#	5	1:3:3	3,19	96,3	95,5	94,5	0,6	0,7	0,8	0,2	0,7	1,5
Clorhidrato de vancomicina + L-lisina + N-acetil-D-alanina + HCl 2M/0,4 M#	5	1:3:2	5,55	96,2	95,9	95,4	0,6	0,6	0,6	0,2	0,7	1,2
Clorhidrato de vancomicina + L-lisina + N-acetil-D-alanina + HCl 2 M #	5	1:3:2	3,22	96,3	95,1	93,8	0,6	0,9	1,0	0,2	1,0	1,9

Clorhidrato de vancomicina + L-lisina + N-acetil-D-alanina + NaOH 0,4 M#	0,5 (en NaCl al 0,9%)	1:10:10	5,52	96,4	95,4	94,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,2	1,0	1,7
Clorhidrato de vancomicina + L-lisina + N-acetil-D-alanina + NaOH 0,4 M#	0,5 (en NaCl al 0,9%)	1:20:20	5,53	96,4	95,6	95,3	0,6	0,6	0,6	0,6	0,2	0,7	1,1
Clorhidrato de vancomicina + L-lisina + N-acetil-D-alanina + HCl 0,5 M#	0,5 (en NaCl al 0,9%)	1:30:30	5,54	96,4	96,0	95,7	0,6	0,6	0,6	0,6	0,3	0,6	0,9
Clorhidrato de vancomicina + L-lisina + N-acetil-D-alanina + NaOH 2 M/0,4 M#	0,5 (en NaCl al 0,9%)	1:20:30	5,50	96,4	95,9	95,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,3	0,5	0,9
Clorhidrato de vancomicina + Clorhidrato de L-lisina + N-acetil-D-alanina + NaOH 2 M/1 M/0,4 M#	0,5 (en NaCl al 0,9%)	1:20:20	5,51	96,3	95,8	95,2	0,6	0,6	0,6	0,6	0,2	0,7	1,3
Clorhidrato de vancomicina + Clorhidrato de L-lisina + N-acetil-D-alanina + NaOH 2 M#	0,5 (en NaCl al 0,9%)	1:20:30	5,49	96,4	96,0	nd	0,5	0,6	nd	0,6	0,3	0,5	nd

nd - no disponible

# Usado como agente de ajuste del pH

(\*) Datos disponibles de 2 semanas (a 30±2°C / 75±5% HR)

Ejemplo 4 - efecto de estabilización de disolventes orgánicos.

- 5 Se prepararon composiciones farmacéuticas de clorhidrato de vancomicina que contenían un disolvente orgánico (etanol, PEG 300 o PEG 400) en concentraciones variables, y se ajustó adicionalmente el pH en determinadas formulaciones usando disolución diluida de HCl y/o disolución diluida de NaOH. Después de que se añadieran la vancomicina y los aminoácidos a la disolución en la razón molar especificada en la tabla 4 a continuación, se mezcló la disolución hasta que se disolvieron las sustancias.

Tabla 4

Composición	Conc. de vancomicina (%)	Razón molar	pH	Disolvente usado	Pureza (%)		DAMS (%)		CDP1 (%)	
					INICIO	4 semanas a 25°C	INICIO	4 semanas a 25°C	INICIO	4 semanas a 25°C
N-acetil-D-alanina + base de vancomicina + HCl 4 M#	5	2:1	3,06	Agua ultrapura	96,5	94,9	0,6	1,2	0,2	1,1
N-acetil-D-alanina + base de vancomicina + en etanol al 9,6% (v/v) en agua ultrapura + HCl 4 M#	5	2:1	2,99	EtOH al 9,6% en agua ultrapura	96,5	94,9	0,6	1,0	0,2	0,9
Clorhidrato de vancomicina	10	/	3,05	Agua ultrapura	96,2	87,5	0,7	4,3	0,2	5,2
Clorhidrato de vancomicina en PEG 300 al 40% (v/v) en agua ultrapura	10	/	2,88	40% de PEG 300 + 60% de agua ultrapura	96,3	90,9	0,6	3,4	0,2	1,5
Clorhidrato de vancomicina en PEG 400 al 40% (v/v) en agua ultrapura	10	/	2,74	40% de PEG 400 + 60% de agua ultrapura	96,5	91,3	0,7	3,3	0,1	1,5
Clorhidrato de vancomicina + L-lisina + N-acetil-D-alanina + NaOH 0,4 M#	5	1:2:2	5,47	Agua ultrapura	96,4	95,8	0,6	0,6	0,2	0,8
Clorhidrato de vancomicina + L-lisina + N-acetil-D-alanina en PEG 300 al 20% (v/v) en agua ultrapura	5	1:2:2	5,06	20% de PEG 300 + 80% de agua ultrapura	96,2	96,2	0,6	0,6	0,2	0,4
Clorhidrato de vancomicina + L-lisina + N-acetil-D-alanina en PEG 400 al 20% (v/v) en agua ultrapura	5	1:2:2	4,91	20% de PEG 400 + 80% de agua ultrapura	96,2	96,1	0,6	0,7	0,3	0,4
Clorhidrato de vancomicina + clorhidrato de L-lisina + N-acetil-D-alanina + NaOH 2/0,5 M#	5	1:2:2	5,46	Agua ultrapura	96,4	95,8	0,6	0,6	0,2	0,6
Clorhidrato de vancomicina + clorhidrato de L-lisina + N-acetil-D-alanina + NaOH 5/2/0,5 M# en PEG 400 al 55% (v/v) en agua ultrapura	5	1:2:2	5,51	55% de PEG 400 + 45% de agua ultrapura	96,3	96,3	0,6	0,5	0,3	0,3
Clorhidrato de vancomicina + clorhidrato de L-lisina + N-acetil-D-alanina + NaOH 2/0,5 M# en PEG 400 al 10% (v/v) en agua ultrapura	5	1:2:2	5,48	10% de PEG 400 + 90% de agua ultrapura	96,3	95,8	0,6	0,6	0,3	0,5
Clorhidrato de vancomicina + clorhidrato de L-lisina + N-acetil-D-alanina + NaOH 2/1/0,4 M#	0,5	1:20:20	5,51	NaCl al 0,9%	96,3	95,8	0,6	0,6	0,2	0,7
Clorhidrato de vancomicina + clorhidrato de L-lisina + N-acetil-D-alanina + NaOH 0,1/0,5/1/2 M# en PEG 400 al 5,5% (v/v) en NaCl al 0,9%	0,5	1:20:20	5,49	5,5% de PEG 400 + 94,5 de NaCl al 0,9%	96,3	96,0	0,6	0,6	0,2	0,5

Clorhidrato de vancomicina + clorhidrato de L-lisina + N-acetil-D-alanina + NaOH 0,5/2 M# en PEG 400 al 5,5% (v/v) en dextrosa al 5%	0,5	1:20:20	5,50	5,5% de PEG 400 + 94,5% de dextrosa al 5%	96,4	96,0	0,5	0,5	0,3	0,4
Clorhidrato de vancomicina + clorhidrato de L-lisina + N-acetil-D-alanina + NaOH 2 M#	0,5	1:20:30	5,49	NaCl al 0,9%	96,4	96,0	0,5	0,6	0,3	0,5
Clorhidrato de vancomicina + clorhidrato de L-lisina + N-acetil-D-alanina + NaOH 2/0,5 M# en PEG 400 al 5,5% (v/v) en NaCl al 0,9%	0,5	1:20:30	5,43	5,5% de PEG 400 + 94,5% de NaCl al 0,9%	96,4	96,0	0,6	0,6	0,2	0,5

# Usado como agente de ajuste del pH



Ejemplo 5

Prueba de susceptibilidad antibacteriana

- 5 Se realizó la prueba usando el método de dilución de caldo según las pautas M100-S23/S24 del Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (CLSI); M07-A9, cuya divulgación se incorpora en el presente documento como referencia.
- 10 Se determinó la actividad antibiótica de ocho composiciones farmacéuticas acuosas y se comparó con la actividad del producto terminado de referencia inyectable, Vancocin, elaborado por Flynn Pharma Ltd. Se determinó la actividad antibiótica frente a cepas de control de calidad: *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 y *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619. Estas disoluciones se almacenaron a 25°C durante los periodos de tiempo indicados, y los resultados se muestran en la tabla 5 a continuación.
- 15 Se almacenaron 13 disoluciones adicionales en las mismas condiciones que aquellas mostradas en la tabla 5 durante los periodos de tiempo indicados, y se sometieron a prueba usando el mismo protocolo del CLSI frente a dos patrones de disolución de vancomicina diferentes y un patrón de amoxicilina. Los resultados se muestran en la tabla 6 a continuación. La tabla 7 muestra los intervalos de concentración mínima inhibitoria (CMI) de referencia para la evaluación de la actividad de la disolución de vancomicina frente a cepas de control de calidad sometidas a prueba según el del CLSI. Tal como se muestra en las tablas 5 y 6, todas las disoluciones de la invención sometidas a prueba demostraron una actividad antibiótica comparable con la disolución de referencia de control, y todas las CMI medidas estaban dentro de los intervalos de CMI de referencia del CLSI, demostrando que las disoluciones sometidas a prueba eran estables.
- 20

Tabla 5

Artículo de prueba	Periodo de prueba en días	Composición	Razón molar	Conc. de vancomicina (%)	pH	CMI (µg/ml)		
						<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Vancocin (producto liofilizado de referencia)	/	/	/	/	/	1	2	0,25
1	85	10% de etanol al 96% + D-alanina + L-lisina + clorhidrato de vancomicina + HCl 4 M <sup>#</sup>	2:2:1	10	3,02	1	4	0,25
2	58	N-acetil-D-alanina + L-lisina + clorhidrato de vancomicina + HCl 4 M <sup>#</sup>	2:2:1	5	3,05	1	4	0,25
3	58	N-acetil-D-alanina + vancomicina + HCl 4 M <sup>#</sup>	2:1	5	3,06	1	4	0,25
4	25	N-acetil-D-alanina + L-lisina + clorhidrato de vancomicina	2:2:1	5	4,29	0,5	4	0,25
5	10	N-acetil-D-alanina + L-lisina + clorhidrato de vancomicina + NaOH 1 M	2:2:1	5	4,43	1	2	0,25
6	10	N-acetil-D-alanina + L-lisina + clorhidrato de vancomicina + NaOH 1 M	2:2:1	5	5,45	1	4	0,25
7	9	N-acetil-D-alanina + L-lisina + clorhidrato de vancomicina (en NaCl al 0,9%)	2:2:1	5	5,11	1	4	0,125
8	6	Clorhidrato de vancomicina + L-lisina + N-acetil-D-alanina	1:2:2	5	4,08	1	4	0,125

# Usado como agente de ajuste del pH

Tabla 6

Artículo de prueba	Periodo de prueba en días	Composición	Razón molar	Conc. de vancomicina (%)	pH	Staphylococcus aureus	Enterococcus faecalis	Streptococcus pneumoniae
						CMI (µg/ml)		
Patrón de amoxicilina USP						1 Intervalo del CLSI (0,5-2)	0,5 Intervalo del CLSI (0,5-2)	0,06 Intervalo del CLSI (0,03-0,125)
Patrón de vancomicina USP						1 Intervalo del CLSI (0,5-2)	2 Intervalo del CLSI (1-4)	0,125 Intervalo del CLSI (0,125-0,5)
Vanocin (producto liofilizado de referencia)	-	-	-	5	-	1	2	0,125
1	195	Clorhidrato de vancomicina + clorhidrato de L-lisina + N-acetil-D-alanina + NaOH 5/2/0,5 M# en PEG 400 al 55% (v/v) en agua ultrapura	1:2:2	5	5,51	1	4	0,25
2	154	Clorhidrato de vancomicina + clorhidrato de L-lisina + N-acetil-D-alanina + NaOH 2/0,5 M# en PEG 400 al 10% (v/v) en agua ultrapura	1:2:2	5	5,48	1	4	0,25
3	150	Clorhidrato de vancomicina + clorhidrato de L-lisina + N-acetil-D-alanina + NaOH 2/0,5 M# en PEG 400 al 5,5% (v/v) en NaCl al 0,9%	1:20:30	0,5	5,43	1	2	0,25
4	128	Clorhidrato de vancomicina + clorhidrato de L-lisina + N-acetil-D-alanina + NaOH 4/2 M#	1:2:2	5	5,04	1	2	0,125
5	126	Clorhidrato de vancomicina + clorhidrato de L-lisina + N-acetil-D-alanina + NaOH 4 M#	1:2:2	5	5,05	1	2	0,25
6	79	Clorhidrato de vancomicina + clorhidrato de L-lisina + N-acetil-D-alanina + NaOH 2 M# en PEG 400 al 18% (v/v) en agua ultrapura	1:2:2	5	5,30	1	2	0,25

7	79	Clorhidrato de vancomicina + clorhidrato de L-lisina + N-acetil-D-alanina + NaOH 2 M# en PEG 400 al 30% (v/v) en agua ultrapura	1:2:2	5	5,31	1	2	0,25
8	78	Clorhidrato de vancomicina + clorhidrato de L-lisina + N-acetil-D-alanina + NaOH 2 M# en PEG 400 al 40% (v/v) en agua ultrapura	1:2:2	5	5,14	1	2	0,125
9	70	Clorhidrato de vancomicina + clorhidrato de L-lisina + N-acetil-D-alanina + NaOH 2 M# en NaCl al 0,9%	1:20:30	0,5	5,03	1	2	0,125
10	44	Clorhidrato de vancomicina + clorhidrato de L-lisina + N-acetil-D-alanina + NaOH 2 M# en PEG 400 al 1,8% (v/v) en NaCl al 0,9%	1:20:30	0,5	5,05	1	4	0,25
11	160	Clorhidrato de vancomicina + clorhidrato de L-lisina + N-acetil-D-alanina + NaOH 2 M# en NaCl al 0,9%	1:20:30	0,5	5,49	1	2	0,25
12	155	Clorhidrato de vancomicina + clorhidrato de L-lisina + N-acetil-D-alanina + NaOH 4/2 M#	1:2:2	5	5,43	1	2	0,25
13	120	Clorhidrato de vancomicina + clorhidrato de L-lisina + N-acetil-D-alanina + NaOH 4/2 M#	1:2:2	5	5,03	1	2	0,25

# Usado como agente de ajuste del pH

Tabla 7

	Intervalos de CMI de referencia ( $\mu\text{g/ml}$ )
Cepas de control de calidad	Vancomicina
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0,5-2
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	1-4
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	0,125-0,5

5 Ejemplo 6 - falta de estabilización de disoluciones que contienen vancomicina y péptidos:

Se elaboraron disoluciones que contenían dipéptidos y tripéptidos N-acetilados en lugar de N-acetil-aminoácidos. Se encontró que el pH de las formulaciones elaboradas con los dipéptidos y tripéptidos N-acetilados no pudo elevarse mucho por encima de aproximadamente pH 3, dado que las disoluciones ya comenzaron a parecer turbias a ese valor de pH. Además, no pudo elaborarse una disolución que contenía N-acetil-D-alanina-D-alanina y L-lisina con concentraciones de vancomicina por encima de aproximadamente el 0,2%, ya que se observó que las disoluciones se volvían turbias a medida que las concentraciones de vancomicina se aproximaban a aproximadamente el 0,5%. Además, los valores de pH bajos necesarios para mantener la solubilidad de la vancomicina en disoluciones que contenían dipéptidos y tripéptidos N-acetilados en lugar de N-acetil-aminoácidos provocaría la rápida degradación de la vancomicina. Por tanto, estas disoluciones no se consideraron estables o adecuadas para su uso como disolución farmacéutica en la práctica clínica. Los resultados de este experimento se presentan en la tabla 8 a continuación.

Las disoluciones se elaboraron disolviendo o bien N-acetil-D-alanina-D-alanina o bien di-acetil-L-lisina-D-alanina-D-alanina en agua o cloruro de sodio al 0,9%. En un formulación, después se añadió L-lisina. A continuación, se añadió vancomicina, y en algunas formulaciones se ajustó el pH usando ácido clorhídrico diluido hasta alrededor de pH 3. Cuando se usó sal de clorhidrato de vancomicina, no se realizó un ajuste del pH. Para la formulación que contenía L-lisina, se pretendió que la formulación tuviera el 0,5% p/v de concentración de vancomicina, pero después de ajustar el pH hasta alrededor de 2,5 la disolución todavía era turbia. A continuación, se diluyó adicionalmente la disolución con el fin de hacerla menos turbia, y se obtuvo una concentración del 0,2% p/v de vancomicina. Se midieron las concentraciones de vancomicina B, DAMS y CDP1 mediante HPLC tal como se describió anteriormente en los ejemplos: Técnicas generales. Las disoluciones se almacenaron en viales de vidrio y se mantuvieron a 25°C durante cuatro semanas, excepto para la disolución que contenía di-acetil-L-lisina-D-alanina-D-alanina + clorhidrato de vancomicina + HCl 4M, para la cual sólo están disponibles datos de estabilidad de dos semanas.

30

Tabla 8

Composición	Conc. de vancomicina (%)	Razón molar	pH
Clorhidrato de vancomicina	5	/	3,13
Clorhidrato de vancomicina	10	/	3,05
N-acetil-D-alanina-D-alanina + clorhidrato de vancomicina + HCl 4 M <sup>#</sup>	0,5	1:1	2,95
N-acetil-D-alanina-D-alanina + clorhidrato de vancomicina	0,5	1:1	2,67
N-acetil-D-alanina-D-alanina + L-lisina + clorhidrato de vancomicina + HCl 4 M <sup>#</sup> en NaCl al 0,9%	0,2	1:1:1	2,50
Di-acetil-L-Lisina-D-alanina-D-alanina + clorhidrato de vancomicina + HCl 4 M <sup>#</sup> en NaCl al 0,9%	0,5	1:1	2,95

<sup>#</sup> Usado como agente de ajuste del pH

35 Ejemplo 7 - disoluciones de vancomicina estables.

Se prepararon composiciones farmacéuticas acuosas de vancomicina y se sometieron a prueba tal como se describió en los ejemplos 1-3 anteriores, y los resultados se proporcionan en la tabla 9. Tal como se muestra en la tabla 9, las disoluciones de la invención fueron estables durante 3 y 6 meses en las condiciones sometidas a prueba. Estos resultados, en particular los datos para la pureza de vancomicina, DAMS y CDP1 después de 3 y 6 meses a 25°C, pueden extrapolarse para indicar que las disoluciones son estables o están estabilizadas durante hasta aproximadamente 21 a >24 meses.

40

Tabla 9

Composición	Conc. de vanco. (%)	Razón molar	pH	Pureza (%)		DAMS (%)		CDP1 (%)		Vida en anaquel calculada según la pureza de vancomicina/meses
				INICIO	6 meses a 25°C	INICIO	6 meses a 25°C	INICIO	6 meses a 25°C	
Clorhidrato de vancomicina + clorhidrato de L-lisina + N-acetil-D-alanina + NaOH 4/2 M <sup>#</sup>	5	1:2:2	5,03	96,2	93,9	0,6	0,5	0,3	2,7	22
Clorhidrato de vancomicina + clorhidrato de L-lisina + N-acetil-D-alanina + NaOH 5/2/0,5 M <sup>#</sup> en PEG 400 al 55% (v/v) en agua ultrapura	5	1:2:2	5,51	96,3	95,6	0,6	0,4	0,3	0,5	> 24

Composición	Conc. de vanco. (%)	Razón molar	pH	Pureza (%)		DAMS (%)		CDP1 (%)		Vida en anaquel calculada según la pureza de vancomicina/meses
				INICIO	3 meses a 25°C	INICIO	3 meses a 25°C	INICIO	3 meses a 25°C	
Clorhidrato de vancomicina + clorhidrato de L-lisina + N-acetil-D-alanina + NaOH 2 M <sup>#</sup> en PEG 400 al 18% (v/v) en agua ultrapura	5	1:2:2	5,30	96,2	95,4	0,6	0,4	0,3	0,9	> 24
Clorhidrato de vancomicina + clorhidrato de L-lisina + N-acetil-D-alanina + NaOH 2 M <sup>#</sup> en NaCl al 0,9%	0,5	1:20:30	5,49	96,4	95,2	0,5	0,6	0,3	1,2	21
Clorhidrato de vancomicina + clorhidrato de L-lisina + N-acetil-D-alanina + NaOH 2 M <sup>#</sup> en PEG 400 al 1,8% (v/v) en NaCl al 0,9%	0,5	1:20:30	5,06	96,2	95,0	0,6	0,5	0,3	1,2	21

# Usado como agente de ajuste del pH

Ejemplo 8 - disoluciones antibióticas glicopeptídicas estables.

- 5 Se preparan composiciones farmacéuticas acuosas de teicoplanina, telavancina, dalbavancina y oritavancina y se someten a prueba tal como se describió en los ejemplos 1-3 y 7 anteriores. Se espera que las disoluciones sean estables durante 3 y 6 meses a 25°C, y que esto pueda extrapolarse para indicar que las disoluciones son estables o están estabilizadas durante hasta aproximadamente 24 meses.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición que comprende un antibiótico glicopeptídico y un excipiente seleccionado de N-acetil-D-alanina o N-acetil-glicina para su uso como medicamento, en la que la composición es una composición líquida.
2. Composición para su uso según la reivindicación 1, en la que la composición es una composición acuosa.
- 10 3. Composición para su uso según la reivindicación 2, que tiene un pH de aproximadamente 3-6 y que comprende además un aminoácido.
4. Composición para su uso según la reivindicación 3, en la que la concentración del antibiótico glicopeptídico es de aproximadamente el 0,1-20% p/v.
- 15 5. Composición para su uso según la reivindicación 4, en la que la concentración del antibiótico glicopeptídico es de aproximadamente el 0,1-1% p/v; y el aminoácido se selecciona de glicina, alanina, serina, leucina, valina, lisina, arginina u ornitina; y el excipiente es N-acetil-D-alanina.
- 20 6. Composición para su uso según la reivindicación 4, en la que la concentración del antibiótico glicopeptídico es de aproximadamente el 0,1-1% p/v; y el aminoácido se selecciona de glicina, alanina, serina, leucina, valina, lisina, arginina u ornitina; y el excipiente es N-acetil-D-alanina, en la que el antibiótico glicopeptídico, el aminoácido y la N-acetil-D-alanina están presentes en una razón molar de aproximadamente 1:5:5 a 1:40:40.
- 25 7. Composición para su uso según la reivindicación 1, en la que el antibiótico glicopeptídico es vancomicina, teicoplanina, telavancina, dalbavancina u oritavancina.
8. Composición para su uso según la reivindicación 4, en la que la concentración del antibiótico glicopeptídico es de aproximadamente el 1-10% p/v; y el aminoácido se selecciona de glicina, alanina, serina, leucina, valina, lisina, arginina u ornitina; y el excipiente es N-acetil-D-alanina.
- 30 9. Composición para su uso según la reivindicación 4, en la que la concentración del antibiótico glicopeptídico es de aproximadamente el 1-10% p/v; y el aminoácido se selecciona de glicina, alanina, serina, leucina, valina, lisina, arginina u ornitina; y el excipiente es N-acetil-D-alanina; y en la que el antibiótico glicopeptídico, el aminoácido y la N-acetil-D-alanina están presentes en una razón molar de aproximadamente 1:1:1 a 1:10:10.
- 35 10. Composición farmacéutica que comprende un antibiótico glicopeptídico; y un excipiente seleccionado de N-acetil-D-alanina o N-acetil-glicina, en la que la composición está en forma líquida.
- 40 11. Composición farmacéutica según la reivindicación 10, en la que la composición farmacéutica se prepara para administración parenteral.
- 45 12. Composición farmacéutica según la reivindicación 10 u 11, en la que la composición es una composición acuosa.
13. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, que comprende además un aminoácido.
- 50 14. Composición farmacéutica según la reivindicación 13, en la que el aminoácido se selecciona de glicina, alanina, serina, leucina, valina, lisina, arginina u ornitina.
- 55 15. Composición farmacéutica según la reivindicación 13, en la que el aminoácido se selecciona de D-alanina, D-serina, D-leucina, D-valina, L-lisina, D-lisina, L-ornitina, D-ornitina o L-arginina.
- 60 16. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 12-15, que tiene un pH de aproximadamente 3-6.
17. Composición farmacéutica según la reivindicación 13, en la que la razón molar del aminoácido con respecto al antibiótico glicopeptídico es de aproximadamente 0,5:1 a 40:1
18. Composición farmacéutica según la reivindicación 10, en la que el antibiótico glicopeptídico es vancomicina, teicoplanina, telavancina, dalbavancina u oritavancina.
- 65 19. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 13-16, que comprende además un disolvente orgánico seleccionado de etanol o polietilenglicol, en la que la concentración del disolvente



orgánico es del 50% v/v o menos.

- 5 20. Composición farmacéutica según la reivindicación 12, en la que la disolución farmacéutica es estable durante al menos 4 semanas a 25°C, tal como se demuestra determinando la cantidad del antibiótico glicopeptídico restante en la disolución farmacéutica después de al menos 4 semanas a 25°C, y en la que la cantidad del antibiótico glicopeptídico restante en la disolución farmacéutica está entre el 85% y el 100%.
- 10 21. Composición farmacéutica según la reivindicación 10, en la que la concentración del antibiótico glicopeptídico es de aproximadamente el 0,1-20% p/v.
22. Composición farmacéutica según la reivindicación 10, que comprende el 0,5-15% p/v de antibiótico glicopeptídico y N-acetil-D-alanina en la razón molar de 1:1-1:40 y un aminoácido.
- 15 23. Composición farmacéutica según la reivindicación 12, que comprende aproximadamente el 0,5-15% p/v de antibiótico glicopeptídico y N-acetil-D-alanina en la razón molar de aproximadamente 1:1-1:40 que tiene un pH de aproximadamente 3-6 que comprende además un aminoácido.
- 20 24. Composición farmacéutica según la reivindicación 12, que comprende aproximadamente el 0,5-15% p/v de antibiótico glicopeptídico y N-acetil-D-alanina en la razón molar de aproximadamente 1:1-1:40 que tiene un pH de 3-6 que comprende además un aminoácido seleccionado de serina, leucina, valina, lisina, arginina y ornitina.
- 25 25. Uso de un excipiente seleccionado de N-acetil-D-alanina o N-acetil-glicina para la estabilización de una disolución farmacéutica que comprende un antibiótico glicopeptídico.
26. Método de elaboración de una disolución farmacéutica acuosa estable que comprende las etapas de mezclar un antibiótico glicopeptídico y un excipiente seleccionado de N-acetil-D-alanina o N-acetil-glicina.
- 30 27. Método según la reivindicación 26, en el que la concentración del antibiótico glicopeptídico es de aproximadamente el 0,1-20% p/v.
28. Método según la reivindicación 26, que comprende además añadir un aminoácido.
- 35 29. Método según la reivindicación 28, en el que el aminoácido se selecciona de glicina, alanina, serina, leucina, valina, lisina, arginina u ornitina.
30. Método según la reivindicación 29, que comprende además ajustar el pH de la disolución a entre aproximadamente pH 3-6.

FIGURA 1

