

COMPOSICIONES DE ANTIBIÓTICO

Antecedentes

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

 En el uso farmacéutico, normalmente se administra como la sal clorhidrato, clorhidrato de vancomicina. Esta sal ha sido suministrada previamente para uso oral y parenteral como un sólido seco o una preparación líquida congelada. Hasta ahora,
10 las formulaciones líquidas de clorhidrato de vancomicina han sido imprácticas como preparaciones farmacéuticas debido a la estabilidad limitada del clorhidrato de vancomicina en la solución acuosa adecuada para uso parenteral. Se han observado limitaciones similares para soluciones líquidas hechas a partir de antibióticos de glicopéptido relacionados con la vancomicina.

15 El clorhidrato de vancomicina está indicado en el tratamiento de infecciones graves o severas causadas por cepas susceptibles de estafilococo resistentes a la meticilina (beta-lactama-resistentes). Está indicado para pacientes alérgicos a la penicilina, para pacientes que no pueden recibir o quienes no han respondido a otros fármacos, incluyendo las penicilinas, cefalosporinas, y para infecciones causadas
20 por organismos susceptibles a la vancomicina que son resistentes a otros fármacos antimicrobianos. También se han utilizado antibióticos de glicopéptido relacionados, tales como Teicoplanin y Telavancin para el tratamiento de infecciones bacterianas gram positivo que son resistentes a múltiples fármacos.

 Se han llevado a cabo muchos intentos para estabilizar la vancomicina y
25 antibióticos de glicopéptido relacionados en preparaciones líquidas.

 La patente de los E.U.A. no. 4,670,258 describe la protección de la vancomicina contra la degradación térmica mezclando ciertos dipéptidos o tripéptidos acetilados con vancomicina en solución en una relación molar estrecha de 1 a 2 moles de péptido a vancomicina. No se sugirió ni se investigó el uso de
30 aminoácidos sencillos derivados de manera similar. Los péptidos acetilados estudiados en esta patente son diseñados para imitar la unión de la vancomicina a su objetivo *in vivo*, y los inventores creían que esto prevenía la inactivación de la vancomicina mediante el bloqueo de la formación de un isoaspartato a partir del residuo de asparragina de la columna vertebral de la vancomicina. Sin embargo,

solo se midió la estabilidad de la vancomicina en solución hasta las 66 horas a temperatura ambiente y a 80 °C.

La publicación WO 1997/019690 describe soluciones estables de HCl de vancomicina que comprenden 0.5-0% vol/vol de etanol. Estas soluciones se reivindican como particularmente útiles para almacenamiento en un estado líquido que no requiere ni congelación ni secado-congelación con el fin de mantener la estabilidad.

El documento JP11080021 menciona soluciones para inyección de vancomicina que muestran estabilidad de almacenamiento, las cuales comprenden agua, vancomicina y 0.1-10 % peso de aminoácidos (es decir, Glicina) para inhibir la formación de color.

La patente de los E.U.A. no. 8,778,873 describe un estudio de estabilidad para una combinación de ceftriaxona y vancomicina a un pH de 8.8. Se reivindican a la L-arginina, L-Lisina y L-Histidina como “agentes de compatibilidad/estabilidad.”

La publicación WO 2014/026052 describe que una mezcla de D-AA mejoró el efecto de la rifampina, clindamicina, y vancomicina, resultando en reducciones importantes de las CFUs bacterianas dentro de las biopelículas.

La publicación US20140260098A1 menciona que se agregan estabilizadores y/o solubilizadores a la solución de clorhidrato de vancomicina para obtener una solución mezclada de clorhidrato de vancomicina y excipientes. Los estabilizadores pueden comprender sacáridos y/o polioles. La formulación con trehalosa y tween tiene la mejor estabilidad de producto.

La publicación WO 2014/085526 describe composiciones de vancomicina estabilizadas en base a lípidos en donde aminoácidos o derivados de estos estabilizan la vancomicina.

Varios grupos han estudiado las interacciones de la vancomicina y antibióticos glicopeptídicos relacionados con ciertos ligandos con el fin de comprender mejor las interacciones de las moléculas de antibióticos objetivo *in vivo*.

Por ejemplo, McPhail and Cooper, *J. Chem. Soc, Faraday Trans.*, vol 93. no 13, 1997, compararon la termodinámica de la disociación de dímeros de vancomicina y ristocetina en la presencia y ausencia de ligandos de unión débil

(acetato, N-acetil-D-Ala) y unión fuerte ($N\alpha$, $N\epsilon$ -diacetil-Lys-D-Ala-D-Ala) sobre un rango de condiciones.

Loll et al, *Chemistry and Biology*, vol. 5 no. 5, 1998 describieron la estructura del cristal de la vancomicina en un complejo con N-acetil-D-Alanina (AcDA), lo cual demuestra que la vancomicina forma dímeros cara a cara mediados por ligandos, así como también los dímeros de espalda con espalda independientes de ligandos observados previamente por resonancia magnética.

Loll et al, *Journal of Medicinal Chemistry*, 1999, Vol. 42, No. 22 4715, 1999 mostraron como la N-acetil-D-Alanina y la N-acetil-Glicina se unen a la vancomicina.

Todavía otros grupos han estudiado la interacción de ligandos de péptido y aminoácido sencillo con la vancomicina en términos de rigidez molecular y cambios de conformación inducidos en la vancomicina mediante tales interacciones de unión. Estos grupos mostraron que los ligandos de péptidos interactúan con la columna vertebral molecular de la vancomicina y antibióticos de glicopéptido relacionados en múltiples lugares, mientras que ligandos de un único aminoácido tales como N-acetil-D-Alanina interactúan en una manera más limitada. Ver, 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 transportada a la molécula de vancomicina en la unión con di- y tri-péptidos en solución bloquearon el reacomodo de la asparagina de la columna vertebral de la vancomicina al isoaspartato por medio de una imida cíclica intermedia. Esto es consistente con la observación de los inventores en la patente US4670258 discutida anteriormente. Sin embargo, aunque los ligandos de aminoácidos sencillos tales como N-acetil-D-Alanina pueden estar involucrados en la dimerización de antibiótico de glicopéptido en solución bajo ciertas condiciones, no está claro que tales ligandos confieran una rigidez estructural similar en un complejo con antibióticos tales como la vancomicina como lo hacen los ligandos de di- y tri-péptido. Además, estos estudios no investigaron o discutieron la estabilidad de largo plazo de la vancomicina y de antibióticos de glicopéptido relacionados en solución para uso farmacéutico.

Raverdy et al (*J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 1179–1182), observaron la estabilidad de una solución intravenosa de 10 g/L de vancomicina en 5% de glucosa por hasta 48 horas bajo condiciones que simulaban la entrega de la solución a un paciente, y hasta por 72 horas a 50 grados Celsius. El estudio también examinó la compatibilidad de la solución con varias sustancias co-administradas a través de un conector Y, para un tiempo de contacto de una hora a temperatura ambiente. Los autores concluyeron que, bajo las condiciones y tiempos de observación, la vancomicina fue estable y que la N-acetil-Cisteína (usada como antioxidante en casos de intoxicación con Paracetamol) y soluciones de aminoácido (usadas para nutrición parenteral) no causaron alteración de la vancomicina cuando se co-administró. Sin embargo, no se investigaron ni discutieron las condiciones y componentes necesarios para la estabilidad de largo plazo de soluciones de vancomicina.

De este modo, permanece una necesidad de soluciones de vancomicina y glicopéptidos relacionados que posean estabilidad de largo plazo bajo condiciones de uso y almacenamiento normal, y las cuales permanezcan siendo adecuadas para su administración a un sujeto a lo largo de todo su periodo de estabilidad.

Compendio de la Invención

La presente invención tiene que ver con composiciones farmacéuticas estabilizadas que comprenden antibióticos de glicopéptido. En modalidades preferidas, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas estabilizadas que comprenden vancomicina.

La presente invención provee composiciones de antibióticos de glicopéptido que comprenden un N-acetil-D-aminoácido o N-acetil-Glicina.

La presente invención provee composiciones antibióticas de glicopéptido que comprenden un N-acetil-D-aminoácido o N-acetil-Glicina para usarse como un medicamento.

La presente invención provee composiciones de antibióticas de glicopéptido que comprenden un N-acetil-D-aminoácido o N-acetil-Glicina para usarse en el tratamiento de infecciones bacterianas.

La presente invención provee composiciones de antibióticos de glicopéptido que comprenden un N-acetil-D-Alanina o N-acetil-Glicina.

La presente invención provee composiciones de antibióticos de glicopéptido que comprenden una N-acetil-D-Alanina o N-acetil-Glicina para usarse como un medicamento.

5 La presente invención provee composiciones de antibióticos de glicopéptido que comprenden una N-acetil-D-Alanina o N-acetil-Glicina para usarse en el tratamiento de infecciones bacterianas.

En una modalidad de la presente invención, las composiciones son acuosas.

En una modalidad de la presente invención, las composiciones son acuosas y tienen un pH de aproximadamente 2-7.

10 En una modalidad de la presente invención, las composiciones son acuosas y tienen un pH de aproximadamente 3-6.

En una modalidad de la presente invención, las composiciones son acuosas y tienen un pH de aproximadamente 4.0-5.5.

15 En una modalidad de la presente invención, las composiciones son acuosas y tienen un pH de aproximadamente 4.5-5.5.

En una modalidad de la presente invención, las composiciones comprenden adicionalmente un aminoácido y/o un disolvente orgánico.

20 En una modalidad de la presente invención, las composiciones comprenden adicionalmente un aminoácido seleccionado a partir de Glicina, Alanina, Serina, Leucina, Valina, Lisina, Arginina y Ornitina.

En una modalidad de la presente invención, las composiciones comprenden adicionalmente un aminoácido seleccionado a partir de D-Alanina, D-Serina, D-Leucina, D-Valina, L-Lisina, D-Lisina, L-Ornitina, D-Ornitina o L-Arginina.

25 En una modalidad de la presente invención, las composiciones comprenden adicionalmente un aminoácido seleccionado a partir de D-Serina, D-Leucina, D-Valina, L-Lisina, D-Lisina, L-Ornitina, D-Ornitina o L-Arginina.

30 Las composiciones de acuerdo con la presente invención son adecuadas para su almacenamiento en estado líquido, de este modo proporcionando ampollas, jeringas y contenedores IV "listos para usarse," tal como se conocen en la técnica, que comprenden las composiciones estabilizadas de vancomicina. Cuando se administran estas a pacientes, no hay necesidad de un paso de reconstitución de un polvo de vancomicina liofilizada; sin embargo, el contenido de las ampollas y jeringas podría ser diluido adicionalmente a una concentración objetivo antes de su

administración. Los diluyentes adecuados para las soluciones de la invención incluyen cualquier diluyente aceptable conocido para uso farmacéutico (por ejemplo, administración intravenosa); por ejemplo, agua, solución salina fisiológica, solución de dextrosa al 5%, solución de Ringer con lactato o combinaciones de estas.

La presente invención provee adicionalmente un método para estabilizar antibióticos de glicopéptido que involucra la adición de N-acetil-D-aminoácidos a una solución que comprende un antibiótico de glicopéptido o la adición de un antibiótico de glicopéptido a una solución que comprende N-acetil-D-aminoácidos.

En una modalidad, también se agrega cuando menos un aminoácido adicional y/o se agrega cuando menos un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable.

La presente invención provee un método para estabilizar un antibiótico de glicopéptido que involucra la adición de N-acetil-D-Alanina a una solución que comprende un antibiótico de glicopéptido o la adición de un antibiótico de glicopéptido a una solución que comprende N-acetil-D-Alanina.

En una modalidad, también se agrega cuando menos un aminoácido adicional y/o se agrega cuando menos un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable.

La presente invención provee soluciones que comprenden aproximadamente 0.1-1% p/v de vancomicina y N-acetil-D-Alanina, en donde las soluciones tienen un pH de aproximadamente 4-6.

En una modalidad, las soluciones comprenden adicionalmente un aminoácido seleccionado a partir de D-Alanina, D-Serina, D-Leucina, D-Valina, L-Lisina, D-Lisina, L-Ornitina, D-Ornitina o L-Arginina.

En otra modalidad, las soluciones comprenden adicionalmente L-Lisina.

En otra modalidad, las soluciones comprenden adicionalmente L-Lisina y tienen un pH de aproximadamente 4.5-5.5.

En otra modalidad, las soluciones comprenden adicionalmente L-Lisina y tienen un pH de aproximadamente 4.5-5.5, en donde la proporción molar de antibiótico de glicopéptido a L-Lisina es de aproximadamente 1:5-1:30.

En otra modalidad, las soluciones comprenden adicionalmente L-Lisina y tienen un pH de aproximadamente 4.5-5.5, en donde la relación molar del antibiótico de glicopéptido a N-acetil-D-Alanina es de aproximadamente 1:5 – 1:40

y en donde la relación molar de antibiótico de glicopéptido a L-Lisina es de aproximadamente 1:5 – 1:30.

La presente invención provee soluciones que comprenden aproximadamente 3-10% p/v de antibiótico de glicopéptido y N-acetil-D-Alanina, en donde las soluciones tienen un pH de aproximadamente 4-6.

La presente invención provee soluciones que comprenden aproximadamente 0.1-1% p/v de antibiótico de glicopéptido y N-acetil-D-Alanina, en donde las soluciones tienen un pH de aproximadamente 4-6.

La presente invención provee soluciones que comprenden aproximadamente 1-10% w/V de antibiótico glicopéptido y N-acetil-D-Alanina, en donde las soluciones tienen un pH de aproximadamente 4-6.

En una modalidad, las soluciones comprenden adicionalmente un aminoácido seleccionado a partir de D-Alanina, D-Serina, D-Leucina, D-Valina, L-Lisina, D-Lisina, L-Ornitina, D-Ornitina o L-Arginina.

En otra modalidad, las soluciones comprenden adicionalmente L-Lisina.

En otra modalidad, las soluciones comprenden adicionalmente L-Lisina y tienen un pH de aproximadamente 4.5-5.5.

En otra modalidad, las soluciones comprenden adicionalmente L-Lisina y tienen un pH de aproximadamente 4.5-5.5, en donde la proporción molar de antibiótico de glicopéptido a L-Lisina es de aproximadamente 1:0.5 – 1:4.

En otra modalidad, las soluciones comprenden adicionalmente L-Lisina y tienen un pH de aproximadamente 4.5-5.5, en donde la relación molar del antibiótico de glicopéptido a N-acetil-D-Alanina es de aproximadamente 1:1-1:4 y en donde la proporción molar del antibiótico de glicopéptido a L-Lisina es de aproximadamente 1:0.5 – 1:4.

La presente invención provee soluciones acuosas que comprenden aproximadamente 0.5% p/v de antibiótico de glicopéptido y L-Lisina y N-acetil-D-Alanina en una relación molar de aproximadamente 1:20:30, en donde las soluciones tienen un pH de aproximadamente 4.5-5.5.

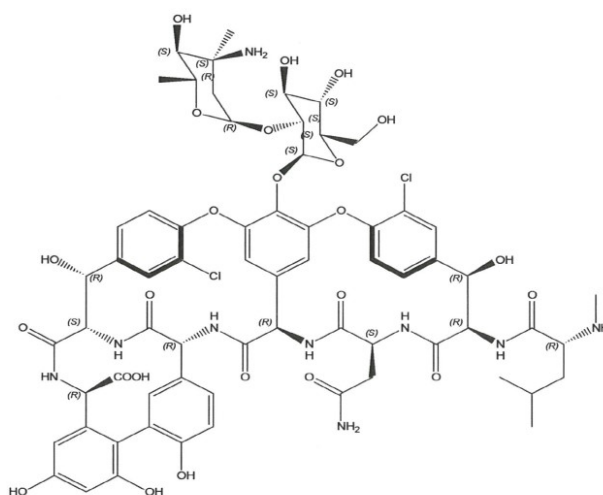
La presente invención provee soluciones acuosas que comprenden aproximadamente 5% p/v de antibiótico de glicopéptido y L-Lisina y N-acetil-D-Alanina en una proporción molar de aproximadamente 1:2:2, en donde las soluciones tienen un pH de aproximadamente 4.5-5.5.

Breve Descripción del Dibujo

La Figura 1 es una representación de las estructuras moleculares de la Vancomicina, Teicoplanina, Telavancina, Dalbavancina y Oritavancina tal como se describen por Kang and Park, *Journal of Bacteriology and Virology* 2015, vol. 45, no. 2, páginas 67-78.

Descripción Detallada

La vancomicina es un antibiótico de glicopéptido del contenido de la ido tricíclico. Su estructura se representa en la Formula 1. Su pureza en la formulación puede ser evaluada por medio vancomicina B.



Fórmula 1.

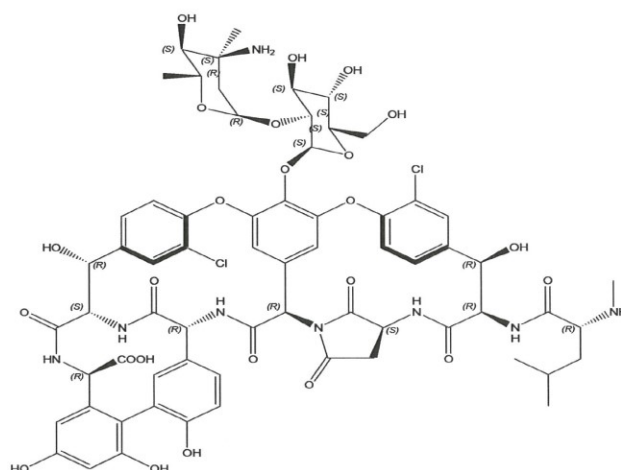
La “Vancomicina,” tal como se utiliza aquí, significa el compuesto representado en la Fórmula 1 y también las sales farmacéuticamente aceptables de esta, por ejemplo, Clorhidrato de Vancomicina.

Con, composiciones acuosas que comprenden “HCl de Vancomicina” se tiene la intención de cubrir, pero no tienen la intención de limitarse a, soluciones hechas disolviendo HCl de vancomicina o por medio de la adición de cantidades equimolares de HCl a vancomicina base.

La vancomicina se degrada en las siguientes impurezas de degradación principales: DAMS (Des-(amido)-succinimido-Vancomicina B), que después se

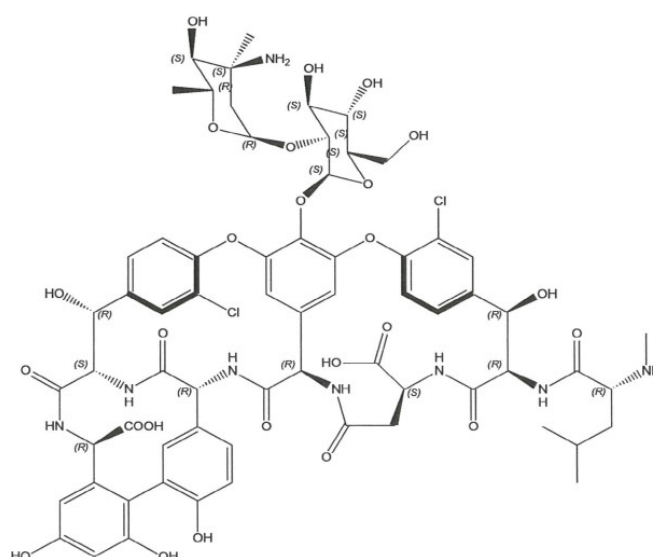
convierte en Des-(amido)-isoaspartato-Vancomicina B menor/mayor (CDP1-m/M). Las impurezas Des-(amido)-isoaspartato-Vancomicina B menor/mayor son cuantificadas como una impureza llamada CDP1.

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



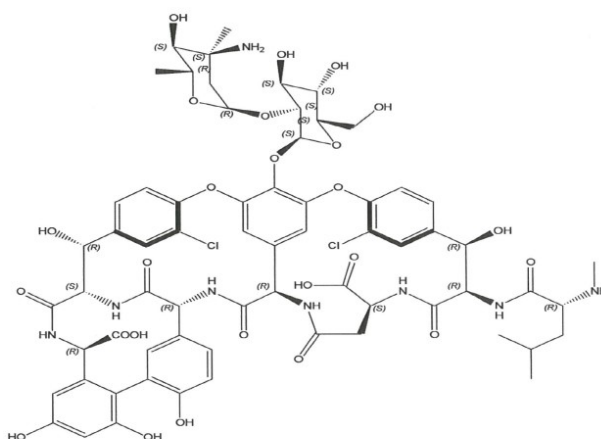
10

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



15

Fórmula 3a. CDP1 menor



Fórmula 3b. CDP1 mayor

5 Otros antibióticos de glicopéptido que están relacionados con la vancomicina también están dentro del alcance de la invención. Tal como se utiliza aquí, “antibiótico de glicopéptido” significa moléculas que contienen una estructura de heptapéptido que provee afinidad específica para la terminación D-alanil-D-Alanina del pentapéptido peptidoglicano que incluye, por ejemplo, la vancomicina, 10 telavancina, oritavancina, teicoplanina y dalbavancina (Ver Parenti & Cavalleri, *Journal of Antibiotics*, diciembre 1989 página 1882). Las estructuras de algunas de estas moléculas se muestran en la Figura 1, la cual es adaptada a partir de Kang and Park, *Journal of Bacteriology and Virology*, 2015 vol. 45 no. 2 páginas 67-78.

15 Una “composición” es cualquier mezcla que comprenda más de un compuesto, por ejemplo, una mezcla de dos ingredientes activos o una mezcla de un ingrediente farmacéuticamente activo y uno o más excipientes farmacéuticos. Las “composiciones,” de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, soluciones a granel, soluciones hechas disolviendo un polvo liofilizado y soluciones farmacéuticas.

20 Una “composición farmacéutica” es cualquier composición adecuada y que tiene la intención de ser usada *in vivo*, por ejemplo, la administración a un paciente o a un sujeto. Tal como se utilizan aquí, los términos “paciente” y “sujeto” son intercambiables, y se refieren a cualquier individuo animal o humano que está recibiendo una composición de la invención.

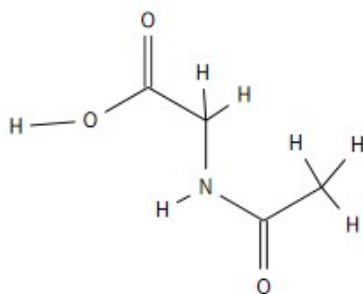
Una “composición farmacéutica acuosa” es una solución adecuada y que tiene la intención de usarse *in vivo*, por ejemplo, la administración a un paciente, ya sea directamente o después de dilución con un diluyente adecuado.

El término “aminoácido” significa cualquier aminoácido, que incluye, pero no se limita a los 20 aminoácidos que ocurren de manera natural en los péptidos en ambas formas D y L y también tiene la intención de cubrir cualquier sal de estos, 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 estos.

De este modo 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.

De este modo se incluye D-Alanina, D-Arginina, D-Asparagina, D-ácido Aspártico, D-Cisteína, D-ácido 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.

La “N-acetil-Glicina” es un compuesto representado por la siguiente estructura.

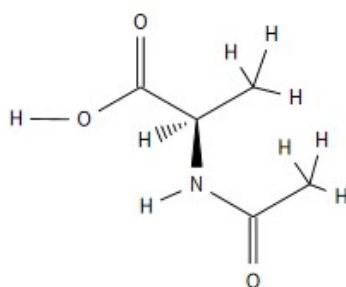


o el compuesto indicado por el número de registro CAS 543-24-8.

Puede existir como un ácido o en una forma desprotonada. El término “N-acetil-Glicina” también tiene la intención de cubrir cualquier sal de este, especialmente sales farmacéuticamente aceptables.

La “N-acetil-D-Alanina” es un compuesto que podría ser representado por la siguiente estructura:

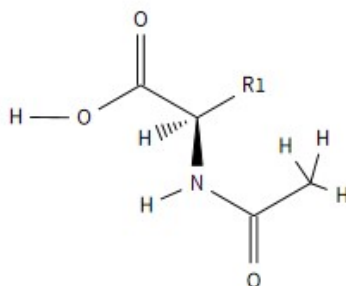
5



o el compuesto indicado por el número de registro CAS 19436-52-3.

Puede existir como un ácido o en una forma desprotonada. El término “N-acetil-D-Alanina” también tiene la intención de cubrir cualquier sal de este, especialmente sales farmacéuticamente aceptables.

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



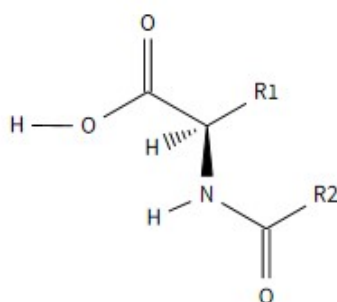
15

Fórmula 4

En donde R1 es una cadena lateral de α -aminoácidos. Ejemplos de tales cadenas laterales incluyen CH_3 , $-\text{CH}_2\text{OH}$ y $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ las cuales son cadenas laterales de Alanina, Serina y Valina, respectivamente. El término “N-acetil-D-aminoácidos” también tiene la intención de cubrir cualquier sal de esta, especialmente sales farmacéuticamente aceptables.

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

20



Fórmula 5

en la cual R1 se selecciona a partir de $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,

5 y R2 se selecciona a partir de $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$.

El término “aminoácidos-D-modificados en N” tiene la intención de cubrir sales (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables) de este.

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

10 “pH de 3-6” tiene la intención de incluir cualquier valor de pH desde 3-6 que incluye pH 3 y que incluye pH 6 y cualquier valor entre 3 y 6.

“pH de 4-5.5” tiene la intención de incluir cualquier valor de pH desde 4-5.5 que incluye pH 4 y que incluye pH 5.5 y cualquier valor de pH entre 4 y 5.5.

El pH de las composiciones de vancomicina de acuerdo con la presente
15 invención es afectado por la concentración de cada uno de los ingredientes. El pH de las soluciones de vancomicina de acuerdo con la presente invención puede ser ajustado de cualquier manera adecuada, por ejemplo, por medio de la adición de soluciones de ácido clorhídrico acuoso o soluciones de hidróxido de sodio acuosas. Tales soluciones pueden ser diluidas o concentradas. De este modo, los agentes de
20 ajuste de pH adecuados incluyen, pero no se limitan a 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 HCl, 0.01 M NaOH, 0.1 M NaOH, 1 M NaOH, 2 M NaOH, 3 M NaOH, 4 M NaOH, 5 M NaOH y 6 M NaOH. De este modo, los agentes de ajuste de pH adecuados incluyen, pero no se limitan a 0.01-6 M HCl y 0.01-6 M NaOH.

25 “Agua ultrapura,” significa agua sustancialmente pura, por ejemplo, agua purificada por destilación o un proceso de purificación que sea equivalente o superior a la destilación en la remoción de productos químicos.

“Composición acuosa,” significa cualquier solución en la cual el agua es el principal disolvente (igual o por arriba del 50% V/V). Las soluciones acuosas

incluyen, pero no se limitan a soluciones que comprenden aproximadamente 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% o 99% V/V de agua. Las soluciones acuosas pueden comprender un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable como etanol, polietilen glicoles (PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 600, PEG 4000, etcétera). Las soluciones acuosas comprenden aproximadamente 50% V/V o menos de un disolvente farmacéuticamente aceptable como etanol, PEG 300, PEG 400, etcétera.

Una “solución a granel” es cualquier solución adecuada para liofilización o para rellenarla en ampollitas, jeringas o contenedores de infusión (por ejemplo, botellas o bolsas IV).

Las composiciones antibióticas de glicopéptido, de acuerdo con la presente invención, pueden de este modo estar en estado líquido; por ejemplo, soluciones acuosas con agua como el único disolvente o soluciones acuosas que comprenden adicionalmente un disolvente orgánico (por ejemplo, la adición de aproximadamente 2-50% V/V de disolvente orgánico, la adición de aproximadamente 2-40% V/V de disolvente orgánico, aproximadamente 5-40% V/V de disolvente orgánico, aproximadamente 10-30% V/V de disolvente orgánico, etcétera).

Los disolventes orgánicos adecuados para las composiciones antibióticas de glicopéptido estabilizadas, de acuerdo con la presente invención, incluyen cualquier disolvente farmacéuticamente aceptable capaz de aumentar la solubilidad de los aminoácidos en la solución antibiótica de glicopéptida. Estos incluyen, pero no se limitan a, etanol, y polietilenglicoles (PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 600, PEG 4000, etcétera).

De acuerdo con una modalidad preferida de la presente invención, las soluciones de antibiótico de glicopéptido comprenden aproximadamente 5-30% V/V de etanol. De acuerdo con otra modalidad preferida de la presente invención, las soluciones de antibiótico de glicopéptido comprenden aproximadamente 10% V/V de etanol.

De acuerdo con otra modalidad preferida de la presente invención, las soluciones de antibiótico de glicopéptido comprenden aproximadamente 50-60% V/V de polietilenglicol. De acuerdo con una modalidad preferida de la presente invención, las soluciones de antibiótico glicopéptico comprenden aproximadamente 50-60% V/V de PEG 400. De acuerdo con una modalidad preferida de la presente

invención, las soluciones de antibiótico de glicopéptido comprenden aproximadamente 50-60% V/V de PEG 300. De acuerdo con una modalidad preferida de la presente invención, las soluciones de antibiótico de glicopéptido comprenden aproximadamente 55% V/V de PEG 400.

5 En una modalidad preferida, las soluciones de la invención comprenden vancomicina.

La presente invención, de este modo, provee soluciones de antibiótico de glicopéptido estables o estabilizadas, por ejemplo, soluciones de vancomicina. La estabilidad de una solución antibiótica de glicopéptido de acuerdo con la invención
10 puede ser determinada midiendo la cantidad de antibiótico de glicopéptido, por ejemplo, vancomicina, que permanece en una solución de la invención después de un periodo de tiempo predeterminado, preferiblemente expresada como un porcentaje, por ejemplo, como un porcentaje de área pico de un cromatograma tal como se describe con mayor detalle más adelante. Por ejemplo, una solución estable
15 o estabilizada, de acuerdo con la invención, puede ser una que tenga cuando menos aproximadamente 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o 100% de antibiótico de glicopéptido, por ejemplo, vancomicina, que permanece después de un periodo de tiempo predeterminado.

Por ejemplo, el periodo de tiempo predeterminado podría ser 18 meses a
20 partir de la fecha de fabricación. La cantidad de antibiótico predeterminada o la pureza del antibiótico predeterminado podría ser cualquier valor que se requiera de acuerdo con guías farmacéuticas o las autoridades farmacéuticas, como una pureza cromatográfica dada del ingrediente activo tal como el medido de acuerdo con la Farmacopea Europea o la USP.

25 Alternativamente, la cantidad de antibiótico de glicopéptido para productos de descomposición de antibióticos de glicopéptido, por ejemplo, vancomicina para productos de descomposición de vancomicina, en la solución después de un periodo de tiempo predeterminado pueden estar relacionados uno con el otro para expresar la estabilidad de la solución, preferiblemente como un porcentaje de antibiótico de
30 glicopéptido remanente o de impurezas formadas de antibiótico de glicopéptido. Por ejemplo, una solución estabilizada o estable de acuerdo con la invención puede ser una de las cuales tiene cuando menos aproximadamente 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o 100% de

antibiótico de glicopéptido, por ejemplo, vancomicina remanente después de un periodo de tiempo predeterminado.

La estabilidad de las soluciones presentes puede también ser expresada como la cantidad de antibiótico de glicopéptido, por ejemplo, vancomicina, impurezas presentes después de un periodo de tiempo predeterminado. Por ejemplo, una solución estable o estabilizada de acuerdo con la invención puede ser una que no tenga más de aproximadamente 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% o 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 de glicopéptido presentes, por ejemplo, productos de descomposición de vancomicina presentes. De este modo se contempla por la presente invención, en una modalidad ejemplar, que la estabilidad de las soluciones presentes puede ser determinada midiendo la cantidad de DAMS (Fórmula 2) en la muestra después de un periodo de tiempo predeterminado, y expresando esa estabilidad, por ejemplo, como un porcentaje de vancomicina remanente o de DAMS presentes. De manera similar, se contempla por la presente invención que la estabilidad de las soluciones presentes puede ser determinada por la medición de la cantidad de CDP1-m/M (Fórmulas 3a y 3b) en la muestra después de un periodo de tiempo predeterminado, y expresando esa estabilidad, por ejemplo, como un porcentaje de vancomicina residual o de DAMS y/o CDP1-m/M presente. La concentración del antibiótico de glicopéptido o de impurezas de antibiótico de glicopéptido, por ejemplo, vancomicina o impurezas de vancomicina, en las soluciones presentes puede ser medida por medio de cualquiera de las técnicas adecuadas, y expresada en cualquiera de las unidades convenientes (esto es, el porcentaje de área pico de un cromatograma, milimolar, etcétera). Alguien capacitado en la técnica entenderá en el momento que hay otras maneras de determinar el porcentaje de glicopéptido o de productos de descomposición de glicopéptido, por ejemplo, vancomicina o productos de descomposición de la vancomicina, en soluciones de la invención después de un periodo de tiempo predeterminado.

La estabilidad de las soluciones presentes también puede ser expresada en términos diferentes al porcentaje de antibiótico de glicopéptido o productos de descomposición de antibiótico de glicopéptido, por ejemplo, vancomicina

remanente o de productos de descomposición de vancomicina, en solución después de un periodo de tiempo predeterminado. La estabilidad también puede ser expresada en términos de concentración o una cantidad absoluta de ya sea antibiótico de glicopéptido (por ejemplo, como vancomicina B) o de cualquier producto de la descomposición de antibiótico de glicopéptido, por ejemplo, Vancomicina, o una combinación de productos de descomposición.

La estabilidad también puede ser representada como la pureza de los ingredientes activos en una solución de la invención. Por ejemplo, si la solución contiene inicialmente el antibiótico de glicopéptido en una cierta pureza, la estabilidad de la solución será reflejada por una disminución en la pureza cromatográfica del antibiótico de glicopéptido a través del tiempo. Una solución estable contendrá el antibiótico de glicopéptido en una pureza cromatográfica específica después de un periodo de tiempo predeterminado. En la Tabla 1, la pureza cromatográfica inicial de la vancomicina es aproximadamente 96% y disminuye a aproximadamente 87% durante el almacenamiento por 4 semanas a 25 °C en soluciones que no están estabilizadas.

Se conocen en el campo técnicas adecuadas para la medición de la concentración de antibiótico de glicopéptido, por ejemplo vancomicina (generalmente medida como vancomicina B) o productos de descomposición de antibiótico de glicopéptido, por ejemplo vancomicina, en las soluciones presentes, e incluyen HPLC y otros métodos cromatográficos líquidos tal como es descrito en la Farmacopea de Los Estados Unidos de América – National Formulary for Vancomycin Hydrochloride (USP 36 – NF 31), cuya descripción se incorpora aquí como referencia. Un método preferido para medir la concentración de los antibióticos de glicopéptidos y los productos de descomposición de antibióticos de glicopéptidos, tal como vancomicina y/o productos de descomposición de vancomicina, se muestra en los Ejemplos siguientes y se describe en la Farmacopea Europea 8.0, páginas 3525-3527, cuya descripción se incorpora aquí como referencia.

La estabilidad de las soluciones presentes también puede ser medida probando la actividad del antibiótico de glicopéptido en la solución al final de un periodo de tiempo predeterminado. Por ejemplo, se puede medir la capacidad de la solución para inhibir el crecimiento bacteriano y puede ser comparada, por ejemplo,

con la actividad de una porción de la solución probada al inicio del periodo de tiempo predeterminado. Alternativamente, puede compararse la actividad del antibiótico de glicopéptido de una solución de la invención después de un periodo de tiempo predeterminado con aquella de una solución idéntica, hecha de manera reciente o una solución de control del antibiótico de glicopéptido. En una modalidad preferida, las soluciones presentes comprenden vancomicina. Métodos adecuados para determinar la actividad de la vancomicina en soluciones de la invención incluyen evaluaciones para determinar la concentración inhibidora mínima de la vancomicina en una solución de la invención en contra de organismos de prueba estándar, tales como *Staphylococcus aureus*. En el Ejemplo 5 se muestra un método preferido para determinar la actividad de la vancomicina en las presentes soluciones.

La presente invención provee soluciones antibióticas de glicopéptido estables o estabilizadas que pueden ser transportadas, almacenadas y usadas sin condiciones especiales (esto es, refrigeración) tal como se formularon hasta por dos años a partir de haber sido producidas. Tal como se usa aquí, una solución estable o estabilizada de la invención puede ser una solución que es estable o estabilizada (tal como se discutió anteriormente) en el estado líquido por entre aproximadamente una semana y 24 meses. Por ejemplo, una solución estable o estabilizada de la invención puede ser una solución que es estable o estabilizada (tal como se discutió anteriormente) en el estado líquido por cuando 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 solución estable o estabilizada de la invención puede ser una solución que es estable o estabilizada (tal como se discutió anteriormente) en el estado líquido por cuando menos aproximadamente 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 21, 22, 23 o 24 meses bajo condiciones normales de envío y almacenamiento, esto es, a temperaturas de aproximadamente 25 grados Celsius. En una modalidad, las soluciones de la invención son estables o estabilizadas por alrededor de 17, 18, 21 o 24 meses a aproximadamente 25 grados Celsius.

Las soluciones estables o estabilizadas de la invención son adecuadas para la administración a un sujeto en cualquier momento durante su periodo de estabilidad (por ejemplo, para entre aproximadamente una semana y 24 meses). Adecuada para

administración a un sujeto significa que la solución estable o estabilizada de la invención contiene suficiente antibiótico de glicopéptido, por ejemplo, vancomicina, y está suficientemente libre de impurezas (incluyendo productos de la descomposición de antibiótico de glicopéptido) que la solución producirá el efecto terapéutico deseado en el sujeto. De este modo, la invención provee un método para

5 tratar una infección bacteriana en un sujeto, que comprende administrar una solución de la invención a un sujeto, de forma que se entregue una cantidad terapéuticamente efectiva de antibiótico de glicopéptido. En una modalidad preferida, se entrega una cantidad terapéuticamente efectiva de vancomicina.

10 Tal como se utiliza aquí, una “cantidad terapéuticamente efectiva de antibiótico de glicopéptido” es una cantidad que es suficiente para tratar la infección bacteriana de un sujeto. Una infección bacteriana es tratada cuando uno o más síntomas de tal infección permanecen sustancialmente igual, son mejorados en alguna medida, o se evita que ocurran. El tratamiento de una infección bacteriana

15 también incluye la exhibición de efectos bactericidas o bacteriostáticos. Un practicante médico capacitado en la técnica es capaz de evaluar si una infección bacteriana está siendo tratada con la administración de soluciones de la invención.

El método de tratamiento de acuerdo con la invención también incluye la entrega de un antibiótico de glicopéptido a un sujeto de forma tal que se satisfacen

20 ciertos parámetros farmacocinéticos. Por ejemplo, las soluciones de la invención, si se entregan por medio de 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 descripción se incorpora aquí como referencia. En una modalidad preferida, soluciones de la invención que comprenden

25 vancomicina, si son entregadas por infusión intravenosa, pueden producir los parámetros farmacocinéticos descritos en el HCl de vancomicina para el inserto del paquete de inyección de Hospira, que se incorpora aquí como referencia. De este modo, la entrega intravenosa de soluciones de la invención a un sujeto puede producir una concentración en plasma promedio de 63 microgramos/mL

30 inmediatamente después de la infusión de 1 gramo de vancomicina (15 mg/kg) durante 60 minutos. La dosificación múltiple de 500 mg de vancomicina infundida durante 30 minutos puede producir una concentración media en plasma de aproximadamente 49 microgramos/mL al término de la infusión, concentraciones

medias en plasma de aproximadamente de 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 soluciones de la invención pueden ser formuladas y entregadas en cualquier manera adecuada, como se conoce bien en la técnica. Por ejemplo, las soluciones presentes pueden ser administradas de forma parenteral, por ejemplo, por medio de infusión intravenosa. Las soluciones presentes pueden también ser administradas enteralmente, por ejemplo, oralmente.

Las composiciones antibióticas de glicopéptido en estado líquido, de acuerdo con la presente invención, incluyen cualquier concentración farmacéuticamente aceptable de antibiótico de glicopéptido, por ejemplo, vancomicina. Se incluye adicionalmente cualquier concentración de antibiótico de glicopéptido el cual al diluirse con un diluyente adecuado proveerá una concentración farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, la concentración del antibiótico de glicopéptido, por ejemplo, vancomicina, en las soluciones de acuerdo con la presente invención incluyen aproximadamente 0.1-20% p/V, 0.5-20% p/v, 3-15% p/v, 5-15% p/v, o 3-10% p/v. La concentración preferida del antibiótico de glicopéptido, por ejemplo, vancomicina, en las soluciones de acuerdo con la presente invención incluyen aproximadamente 0.5-15% p/v. Una concentración de antibiótico de glicopéptido aún más preferida, por ejemplo, en las soluciones de acuerdo con la presente invención incluye aproximadamente 0.5-10% p/v. También se prefieren soluciones que comprenden aproximadamente 0.5% p/v, aproximadamente 5% p/v o aproximadamente 10% p/v de antibiótico de glicopéptido, por ejemplo, vancomicina.

De acuerdo con la presente invención, la proporción molar adecuada de un N-acetilado-D-aminoácido a antibiótico de glicopéptido, por ejemplo, vancomicina, es de aproximadamente 0.5:1 a 40:1. De acuerdo con la presente invención, una relación molar preferida de un N-acetilado-D-aminoácido a antibiótico de glicopéptido, por ejemplo, vancomicina es de aproximadamente 1:1 a 20:1. De acuerdo con la presente invención, una relación molar preferida de un N-acetilado-D-aminoácido a antibiótico de glicopéptido, por ejemplo, vancomicina, es de aproximadamente 1:1 a 30:1.

De acuerdo con la presente invención, la proporción molar adecuada de N-acetil-D-Alanina a antibiótico de glicopéptido, por ejemplo, vancomicina, es de aproximadamente 0.5:1 a 40:1. De acuerdo con la presente invención, una relación molar preferida de N-acetil-D-Alanina a antibiótico de glicopéptido, por ejemplo, vancomicina, es de aproximadamente 1:1 A 20:1. De acuerdo con la presente invención, una relación molar preferida de N-acetil-D-Alanina a antibiótico de glicopéptido, por ejemplo, vancomicina, es de aproximadamente 1:1 a 30:1.

De acuerdo con la presente invención, la proporción molar adecuada de N-acetil-D-Alanina a antibiótico de glicopéptido, por ejemplo, vancomicina, es de aproximadamente 5:1 a 40:1 para una solución que comprende aproximadamente 0.5% p/v de antibiótico de glicopéptido. De acuerdo con la presente invención, una relación molar preferida de N-acetil-D-Alanina a antibiótico de glicopéptido, por ejemplo, vancomicina, es de aproximadamente 30:1 para una solución que comprende aproximadamente 0.5% p/v de antibiótico de glicopéptido.

De acuerdo con la presente invención, la proporción molar adecuada de N-acetil-D-Alanina a antibiótico de glicopéptido, por ejemplo, vancomicina, es de aproximadamente 0.1:1 a 10:1 para una solución que comprende aproximadamente 5% p/v de antibiótico de glicopéptido. De acuerdo con la presente invención, una relación molar preferida de N-acetil-D-Alanina a antibiótico de glicopéptido, por ejemplo, vancomicina, es de aproximadamente 2:1 para una solución que comprende aproximadamente 5% p/v de antibiótico de glicopéptido.

De acuerdo con la presente invención, la relación molar preferida de N-acetil-Glicina a antibiótico de glicopéptido, por ejemplo, vancomicina, es de aproximadamente 0.5:1 a 40:1. De acuerdo con la presente invención, una relación molar adecuada de N-acetil-Glicina a antibiótico de glicopéptido, por ejemplo vancomicina, es de aproximadamente 1:1 a 30:1. De acuerdo con la presente invención, una relación molar preferida de N-acetil-Glicina a antibiótico de glicopéptido, por ejemplo vancomicina, es de aproximadamente 1:1 a 20:1.

De acuerdo con la presente invención, la proporción molar adecuada de un aminoácido a antibiótico de glicopéptido, por ejemplo, vancomicina, es de aproximadamente 0.5:1 a 40:1. De acuerdo con la presente invención, una relación molar preferida de un aminoácido a antibiótico de glicopéptido, por ejemplo, vancomicina, es de aproximadamente 1:1 a 30:1. De acuerdo con la presente

invención, una relación molar preferida de un aminoácido a antibiótico de glicopéptido, por ejemplo, vancomicina, es de aproximadamente 1:1 a 20:1.

5 Tal como se usa aquí, una “proporción molar adecuada” es la relación molar de un excipiente a antibiótico de glicopéptido, por ejemplo, vancomicina, en las soluciones de la invención, la cual permite la formación de una solución estable o estabilizada de la invención tal como se define aquí, e incluye las proporciones molares descritas en los párrafos anteriores.

10 Las composiciones antibióticas de glicopéptido estables o estabilizadas, de acuerdo con la presente invención, incluyen opcionalmente un aminoácido. En una modalidad preferida, las composiciones antibióticas de glicopéptido estables o estabilizadas de acuerdo con la presente invención comprenden vancomicina e incluyen opcionalmente un aminoácido.

15 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.

20 Los aminoácidos pueden ser agregados a las composiciones en la forma de sales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, la L-Lisina puede agregarse a las composiciones en la forma de sal cloruro; clorhidrato de L-Lisina. La L-Lisina también puede ser agregada a las composiciones en la forma de una sal de acetato; acetato de L-Lisina.

Los derivados de aminoácidos N-acetilados más preferidos incluyen a la N-acetil-Glicina y la N-acetil-D-Alanina.

25 Entre las muchas formulaciones provistas de acuerdo con la presente invención, las siguientes también están incluidas:

- Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de antibiótico de glicopéptido y N-acetil-D-Alanina en la proporción molar de aproximadamente 1:0.5-1:20, que tienen un pH de aproximadamente 3-6 y que comprenden adicionalmente un aminoácido.
- 30 • Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de antibiótico de glicopéptido y N-acetil-D-Alanina, en la proporción molar de aproximadamente 1:1-1:20, que tienen un pH de aproximadamente 3-6 y que comprenden adicionalmente un aminoácido.

- Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de antibiótico de glicopéptido y N-acetil-D-Alanina en la relación molar de aproximadamente 1:1-1:30, que tienen un pH de aproximadamente 3-6 y que comprenden adicionalmente un aminoácido.
- 5 • Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de antibiótico de glicopéptido y N-acetil-D-Alanina en la relación molar de aproximadamente 1:1-1:40, que tienen un pH de aproximadamente 3-6 y que comprenden adicionalmente un aminoácido.
- 10 • Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden 0.5-15% p/v de antibiótico de glicopéptido y N-acetil-D-Alanina en la relación molar de aproximadamente 1:1-1:20, que tienen un pH de aproximadamente 3-6, que comprenden adicionalmente un aminoácido seleccionado a partir de Serina, Leucina, Valina, Lisina, Arginina y Ornitina.
- 15 • Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de antibiótico de glicopéptido y N-acetil-D-Alanina en la relación molar de aproximadamente 1:1-1:30, que tienen un pH de aproximadamente 3-6 y que comprenden adicionalmente un aminoácido seleccionado a partir de Serina, Leucina, Valina, Lisina, Arginina y Ornitina.
- 20 • Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de antibiótico de glicopéptido y N-acetil-D-Alanina en la relación molar de aproximadamente 1:1-1:40, que tienen un pH de aproximadamente 3-6 y que comprenden adicionalmente un aminoácido seleccionado a partir de Serina, Leucina, Valina, Lisina, Arginina y Ornitina.
- 25 • Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de antibiótico de glicopéptido y N-acetil-D-Alanina en una relación molar de aproximadamente 1:1-1:20, que tienen un pH de aproximadamente 3-6, y que comprenden adicionalmente un aminoácido seleccionado a partir de D-Serina, D-Leucina, D-Valina, L-Lisina, D-Lisina, L-Arginina D-Ornitina o L-Ornitina.
- 30 • Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de antibiótico de glicopéptido y N-acetil-D-Alanina en la relación molar de aproximadamente 1:1-1:30, que tienen un pH de aproximadamente 3-6 y que

comprenden adicionalmente un aminoácido seleccionado a partir de D-Serina, D-Leucina, D-Valina, L-Lisina, D-Lisina, L-Arginina D-Ornitina o L-Ornitina.

- 5

• Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de antibiótico de glicopéptido y N-acetil-D-Alanina en la relación molar de aproximadamente 1:1-1:40, que tienen un pH de aproximadamente 3-6 y que comprenden adicionalmente un aminoácido seleccionado a partir de D-Serina, D-Leucina, D-Valina, L-Lisina, D-Lisina, L-Arginina D-Ornitina o L-Ornitina.
- 10

• Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de antibiótico de glicopéptido y N-acetil-D-Alanina en la relación molar de aproximadamente 1:1-1:20, que tienen un pH de aproximadamente 3-6 y que comprenden adicionalmente un aminoácido seleccionado a partir de D-Serina, D-Leucina, D-Valina, L-Lisina, D-Lisina, L-Arginina D-Ornitina o L-Ornitina en una relación molar a antibiótico de glicopéptido de 1:1 – 20:1.
- 15

• Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de antibiótico de glicopéptido y N-acetil-D-Alanina en la relación molar de aproximadamente 1:1-1:20, que tienen un pH de aproximadamente 3-6 y que comprenden adicionalmente un aminoácido seleccionado a partir de D-Serina, D-Leucina, D-Valina, L-Lisina, D-Lisina, L-Arginina D-Ornitina o L-Ornitina en una relación molar a antibiótico de glicopéptido de 1:1 – 30:1.
- 20

• Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de antibiótico de glicopéptido y N-acetil-D-Alanina en la relación molar de aproximadamente 1:1-1:30, que tienen un pH de aproximadamente 3-6 y que comprenden adicionalmente un aminoácido seleccionado a partir de D-Serina, D-Leucina, D-Valina, L-Lisina, D-Lisina, L-Arginina D-Ornitina o L-Ornitina en una relación molar a antibiótico de glicopéptido de 1:1 – 20:1.
- 25

• Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de antibiótico de glicopéptido y N-acetil-D-Alanina en la relación molar de aproximadamente 1:1-1:30, que tienen un pH de aproximadamente 3-6 y que comprenden adicionalmente un aminoácido seleccionado a partir de D-Serina, D-Leucina, D-Valina, L-Lisina, D-Lisina, L-Arginina, D-Ornitina o L-Ornitina en una relación molar a antibiótico de glicopéptido de 1:1 – 30:1.
- 30

• Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de antibiótico de glicopéptido y N-acetil-D-Alanina en la relación molar

de aproximadamente 1:1-1:40, que tienen un pH de aproximadamente 3-6 y que comprenden adicionalmente un aminoácido seleccionado a partir de D-Serina, D-Leucina, D-Valina, L-Lisina, D-Lisina, L-Arginina D-Ornitina o L-Ornitina en una relación molar a antibiótico de glicopéptido de 1:1 – 20:1.

- 5 • Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de antibiótico de glicopéptido y N-acetil-D-Alanina en la relación molar de aproximadamente 1:1-1:40, que tienen un pH de aproximadamente 3-6 y que comprenden adicionalmente un aminoácido seleccionado a partir de D-Serina, D-Leucina, D-Valina, L-Lisina, D-Lisina, L-Arginina D-Ornitina o L-Ornitina en una relación molar a antibiótico de glicopéptido de 1:1 – 20:1.
- 10 • Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de antibiótico de glicopéptido y N-acetil-D-Alanina en la relación molar de aproximadamente 1:1-1:40, que tienen un pH de aproximadamente 3-6 y que comprenden adicionalmente un aminoácido seleccionado a partir de D-Serina, D-Leucina, D-Valina, L-Lisina, D-Lisina, L-Arginina D-Ornitina o L-Ornitina en una relación molar a antibiótico de glicopéptido de 1:1 – 30:1.
- 15 • Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de antibiótico de glicopéptido y N-acetil-D-Alanina en la relación molar de aproximadamente 1:1-1:40, que tienen un pH de aproximadamente 3-6 y que comprenden adicionalmente un aminoácido seleccionado a partir de D-Serina, D-Leucina, D-Valina, L-Lisina, D-Lisina, L-Arginina D-Ornitina o L-Ornitina en una relación molar a antibiótico de glicopéptido de aproximadamente 1:1 – 30:1, y que adicionalmente comprenden aproximadamente 5-30% v/v de un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable.
- 20 • Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de antibiótico de glicopéptido y N-acetil-D-Alanina en la relación molar de aproximadamente 1:1-1:40, que tienen un pH de aproximadamente 3-6 y que comprenden adicionalmente un aminoácido seleccionado a partir de D-Serina, D-Leucina, D-Valina, L-Lisina, D-Lisina, L-Arginina D-Ornitina o L-Ornitina en una relación molar a antibiótico de glicopéptido de aproximadamente 1:1 – 30:1, y que adicionalmente comprenden aproximadamente 5-50% v/v de un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable.
- 25 • Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de antibiótico de glicopéptido y N-acetil-D-Alanina en la relación molar de aproximadamente 1:1-1:40, que tienen un pH de aproximadamente 3-6 y que comprenden adicionalmente un aminoácido seleccionado a partir de D-Serina, D-Leucina, D-Valina, L-Lisina, D-Lisina, L-Arginina D-Ornitina o L-Ornitina en una relación molar a antibiótico de glicopéptido de 1:1–30:1, y que adicionalmente comprenden aproximadamente 10% v/v de etanol.
- 30

- 5

 - Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de antibiótico de glicopéptido y N-acetil-D-Alanina en la relación molar de aproximadamente 1:1-1:40, que tienen un pH de aproximadamente 3-6 y que comprenden adicionalmente un aminoácido seleccionado a partir de D-Serina, D-Leucina, D-Valina, L-Lisina, D-Lisina, L-Arginina D-Ornitina o L-Ornitina en una relación molar a antibiótico de glicopéptido de aproximadamente 1:1–30:1, y que adicionalmente comprenden aproximadamente 5-50% v/v de polietilenglicol.
- 10

 - Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de antibiótico de glicopéptido y N-acetil-D-Alanina en una relación molar de aproximadamente 1:1-1:20, que tienen un pH de aproximadamente 3-6 y que comprenden adicionalmente un aminoácido seleccionado a partir de L-Lisina, D-Lisina, L-Arginina L-Ornitina o D-Ornitina en una relación molar a antibiótico de glicopéptido de aproximadamente 1:1–20:1.
- 15

 - Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de antibiótico de glicopéptido y N-acetil-D-Alanina en una relación molar de aproximadamente 1:1-1:30, que tienen un pH de aproximadamente 3-6 y que comprenden adicionalmente un aminoácido seleccionado a partir de L-Lisina, D-Lisina, L-Arginina L-Ornitina o D-Ornitina en una relación molar a antibiótico de glicopéptido de aproximadamente 1:1–30:1.
- 20

 - Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de antibiótico de glicopéptido y N-acetil-D-Alanina en una relación molar de aproximadamente 1:1-1:40, que tienen un pH de aproximadamente 3-6 y que comprenden adicionalmente un aminoácido seleccionado a partir de L-Lisina, D-Lisina, L-Arginina L-Ornitina o D-Ornitina en una relación molar a antibiótico
- 25

 - de glicopéptido de aproximadamente 1:1–30:1.
- 30

 - Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de antibiótico de glicopéptido y N-acetil-D-Alanina en una relación molar de aproximadamente 1:1-1:30, que tienen un pH de aproximadamente 3-6, y que comprenden además L-Lisina en una relación molar a antibiótico de glicopéptido de aproximadamente 1:1 – 30:1.
- Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de antibiótico de glicopéptido y N-acetil-D-Alanina en una relación molar de aproximadamente 1:1-1:40, que tienen un pH de aproximadamente 3-6,

y que comprenden además L-Lisina en una relación molar a antibiótico de glicopéptido de aproximadamente 1:1 – 30:1.

- 5

 - Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente 0.1-1% p/v de antibiótico de glicopéptido y N-acetil-D-Alanina en una relación molar de aproximadamente 1:5-1:40, que tienen un pH de aproximadamente 3-6 y que comprenden además L-Lisina en una relación molar a antibiótico de glicopéptido de aproximadamente 1:1 – 30:1.
- 10

 - Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente 0.5% p/v de antibiótico de glicopéptido y N-acetil-D-Alanina en una relación molar de aproximadamente 1:30, que tienen un pH de aproximadamente 4.5-6.5 y que comprenden además L-Lisina en una relación molar a antibiótico de glicopéptido de aproximadamente 1:20.
- 15

 - Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente 0.5% p/v de antibiótico de glicopéptido y N-acetil-D-Alanina en una relación molar de aproximadamente 1:30, que tienen un pH de aproximadamente 4-6 y que comprenden además L-Lisina en una relación molar a antibiótico de glicopéptido de aproximadamente 1:20.
- 20

 - Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente 0.5% p/v de antibiótico de glicopéptido y N-acetil-D-Alanina en una relación molar de aproximadamente 1:30, que tienen un pH de aproximadamente 4.5-5.5 y que comprenden además L-Lisina en una relación molar a antibiótico de glicopéptido de aproximadamente 1:20.
- 25

 - Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de antibiótico de glicopéptido y un D-aminoácido-modificado-en-N en la proporción molar de aproximadamente 1:1-1:20, que tienen un pH de aproximadamente 3-6 y que comprenden adicionalmente de manera opcional un aminoácido.
- 30

 - Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de antibiótico de glicopéptido y un D-aminoácido-modificado-en-N en la relación molar de aproximadamente 1:1-1:30, que tienen un pH de aproximadamente 3-6 y que comprenden adicionalmente y de manera opcional un aminoácido.

- 5

 - Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de antibiótico de glicopéptido y un D-aminoácido-modificado-en-N en la relación molar de aproximadamente 1:1-1:40, que tienen un pH de aproximadamente 3-6 y que comprende adicionalmente y de manera opcional un aminoácido.
- 10

 - Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de antibiótico de glicopéptido y un D-aminoácido-modificado-en-N en la relación molar de aproximadamente 1:1-1:40, que tienen un pH de aproximadamente 3-6 y que comprenden además un aminoácido.
- 15

 - Composiciones que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de antibiótico de glicopéptido y N-acetil-D-Alanina en la relación molar de aproximadamente 1:1-1:20, que tienen un pH de aproximadamente 3-6 y que comprenden adicionalmente un aminoácido seleccionado a partir de D-Serina, D-Leucina, D-Valina, L-Lisina, D-Lisina, L-Arginina, D-Ornitina o L-Ornitina en una relación molar a antibiótico de glicopéptido de aproximadamente 1:1-20:1; y que comprenden adicionalmente aproximadamente 10% v/v de etanol.
- 20

 - Composiciones que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de antibiótico de glicopéptido y N-acetil-D-Alanina en la relación molar de aproximadamente 1:1-1:30, que tienen un pH de aproximadamente 3-6 y que comprenden adicionalmente un aminoácido seleccionado a partir de D-Serina, D-Leucina, D-Valina, L-Lisina, D-Lisina, L-Arginina, D-Ornitina o L-Ornitina en una relación molar a antibiótico de glicopéptido de aproximadamente 1:1-20:1; y que comprenden adicionalmente aproximadamente 10% v/v de etanol.
- 25

 - Composiciones que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de antibiótico de glicopéptido y N-acetil-D-Alanina en la relación molar de aproximadamente 1:1-1:40, que tienen un pH de aproximadamente 3-6 y que comprenden adicionalmente un aminoácido seleccionado a partir de D-Serina, D-Leucina, D-Valina, L-Lisina, D-Lisina, L-Arginina, D-Ornitina o L-Ornitina en una relación molar a antibiótico de glicopéptido de aproximadamente 1:1-30:1; y que comprenden adicionalmente aproximadamente 10% v/v de etanol.
- 30

 - Composiciones que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de antibiótico de glicopéptido y N-acetil-D-Alanina en la relación molar de aproximadamente 1:1-1:20 y que comprenden adicionalmente un aminoácido.

- Composiciones que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de antibiótico de glicopéptido y N-acetil-D-Alanina en la relación molar de aproximadamente 1:1-1:30 y que comprenden adicionalmente un aminoácido.
- 5 • Composiciones que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de antibiótico de glicopéptido y N-acetil-D-Alanina en la relación molar de aproximadamente 1:1-1:40 y que comprenden adicionalmente un aminoácido.
- 10 • Composiciones que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de antibiótico de glicopéptido y N-acetil-D-Alanina en la relación molar de aproximadamente 1:1-1:20, que tienen un pH de aproximadamente 3-6 y que comprenden adicionalmente un aminoácido.
- 15 • Composiciones que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de antibiótico de glicopéptido y N-acetil-D-Alanina en la relación molar de aproximadamente 1:1-1:30, que tienen un pH de aproximadamente 3-6 y que comprenden adicionalmente un aminoácido.
- 20 • Composiciones que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de antibiótico de glicopéptido y N-acetil-D-Alanina en la relación molar de aproximadamente 1:1-1:40, que tienen un pH de aproximadamente 3-6 y que comprenden adicionalmente un aminoácido.
- 25 • Composiciones que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de antibiótico de glicopéptido y N-acetil-D-Alanina en la relación molar de aproximadamente 1:1-1:40, que tienen un pH de aproximadamente 4-6 y que comprenden adicionalmente L-Lisina en la relación molar de aproximadamente 1:1-1:30 y adicionalmente aproximadamente 50-60% v/v de polietilenglicol y agua grado q.s.
- 30 • Composiciones que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de antibiótico de glicopéptido y N-acetil-D-Alanina en la relación molar de aproximadamente 1:1-1:40, que tienen un pH de aproximadamente 5-6, que comprenden adicionalmente L-Lisina en la relación molar de aproximadamente 1:1-1:30 y adicionalmente aproximadamente 50-60% v/v de PEG 400 o PEG 300 y agua grado q.s.
- Composiciones que comprenden aproximadamente 5% p/v de antibiótico de glicopéptido y N-acetil-D-Alanina en la relación molar de aproximadamente 1:2, que tienen un pH de aproximadamente 4-6, que comprenden además L-Lisina en

la relación molar de aproximadamente 1:2 y adicionalmente aproximadamente 55% v/v de PEG 400 y agua grado q.s.

- 5

 - Composiciones que comprenden aproximadamente 5% p/v de antibiótico de glicopéptido y N-acetil-D-Alanina en la relación molar de aproximadamente 1:2, que tienen un pH de aproximadamente 4.5-5.5, que comprenden además L-Lisina en la relación molar de aproximadamente 1:2 y adicionalmente aproximadamente 55% v/v de PEG 400 y agua grado q.s.
- 10

 - Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de vancomicina y N-acetil-D-Alanina en la relación molar de aproximadamente 1:0.5-1:20, que tienen un pH de aproximadamente 3-6 y que comprenden adicionalmente un aminoácido.
- 15

 - Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de vancomicina y N-acetil-D-Alanina en la relación molar de aproximadamente 1:1-1:20, que tienen un pH de aproximadamente 3-6 y que comprenden adicionalmente un aminoácido.
- 20

 - Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de vancomicina y N-acetil-D-Alanina en la relación molar de aproximadamente 1:1-1:30, que tienen un pH de aproximadamente 3-6 y que comprende adicionalmente un aminoácido.
- 25

 - Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden 0.5-15% p/v de vancomicina y N-acetil-D-Alanina en la relación molar de aproximadamente 1:1-1:20, que tienen un pH de aproximadamente 3-6 y que comprenden adicionalmente un aminoácido seleccionado a partir de Serina, Leucina, Valina, Lisina, Arginina y Ornitina.
- 30

 - Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de vancomicina y N-acetil-D-Alanina en la relación molar de aproximadamente 1:1-1:30, que tienen un pH de aproximadamente 3-6 y que comprenden adicionalmente un aminoácido seleccionado a partir de Serina, Leucina, Valina, Lisina, Arginina y Ornitina.

- 5

 - Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de vancomicina y N-acetil-D-Alanina en la relación molar de aproximadamente 1:1-1:40, que tienen un pH de aproximadamente 3-6 y que comprenden adicionalmente un aminoácido seleccionado a partir de Serina, Leucina, Valina, Lisina, Arginina y Ornitina.
- 10

 - Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de vancomicina y N-acetil-D-Alanina en la relación molar de aproximadamente 1:1-1:20, que tienen un pH de aproximadamente 3-6 y que comprenden adicionalmente un aminoácido seleccionado a partir de D-Serina, D-Leucina, D- Valina, L-Lisina, D-Lisina, L-Arginina, D-Ornitina o L-Ornitina.
- 15

 - Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de vancomicina y N-acetil-D-Alanina en la relación molar de aproximadamente 1:1-1:30, que tienen un pH de aproximadamente 3-6 y que comprenden adicionalmente un aminoácido seleccionado a partir de D-Serina, D-Leucina, D- Valina, L-Lisina, D-Lisina, L-Arginina, D-Ornitina o L-Ornitina.
- 20

 - Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de vancomicina y N-acetil-D-Alanina en la relación molar de aproximadamente 1:1-1:40, que tienen un pH de aproximadamente 3-6 y que comprenden adicionalmente un aminoácido seleccionado a partir de D-Serina, D-Leucina, D- Valina, L-Lisina, D-Lisina, L-Arginina, D-Ornitina o L-Ornitina.
- 25

 - Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de vancomicina y N-acetil-D-Alanina en la relación molar de aproximadamente 1:1-1:20, que tienen un pH de aproximadamente 3-6 y que comprenden adicionalmente un aminoácido seleccionado a partir de D-Serina, D-Leucina, D- Valina, L-Lisina, D-Lisina, L-Arginina, D-Ornitina o L-Ornitina en una relación molar a la vancomicina de 1:1 – 20:1.
- 30

 - Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de vancomicina y N-acetil-D-Alanina en la relación molar de aproximadamente 1:1-1:20, que tienen un pH de aproximadamente 3-6 y que comprenden adicionalmente un aminoácido seleccionado a partir de D-Serina, D-Leucina, D- Valina, L-Lisina, D-Lisina, L-Arginina, D-Ornitina o L-Ornitina en una relación molar a la vancomicina de aproximadamente 1:1 – 30:1.

- 5

 - Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de vancomicina y N-acetil-D-Alanina en la relación molar de aproximadamente 1:1-1:30, que tienen un pH de aproximadamente 3-6 y que comprenden adicionalmente un aminoácido seleccionado a partir de D-Serina, D-Leucina, D-Valina, L-Lisina, D-Lisina, L-Arginina, D-Ornitina o L-Ornitina en una relación molar a la vancomicina de aproximadamente 1:1 – 20:1.
- 10

 - Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de vancomicina y N-acetil-D-Alanina en la relación molar de aproximadamente 1:1-1:30, que tienen un pH de aproximadamente 3-6 y que comprenden adicionalmente un aminoácido seleccionado a partir de D-Serina, D-Leucina, D- Valina, L-Lisina, D-Lisina, L-Arginina, D-Ornitina o L-Ornitina en una relación molar a la vancomicina de aproximadamente 1:1 – 30:1.
- 15

 - Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de vancomicina y N-acetil-D-Alanina en la relación molar de aproximadamente 1:1-1:40, que tienen un pH de aproximadamente 3-6 y que comprenden adicionalmente un aminoácido seleccionado a partir de D-Serina, D-Leucina, D-Valina, L-Lisina, D-Lisina, L-Arginina, D-Ornitina o L-Ornitina en una relación molar a la vancomicina de aproximadamente 1:1 – 20:1.
- 20

 - Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de vancomicina y N-acetil-D-Alanina en la relación molar de aproximadamente 1:1-1:40, que tienen un pH de aproximadamente 3-6 y que comprenden adicionalmente un aminoácido seleccionado a partir de D-Serina, D-Leucina, D-Valina, L-Lisina, D-Lisina, L-Arginina, D-Ornitina o L-Ornitina en una relación molar a la vancomicina de aproximadamente 1:1 – 30:1.
- 25

 - Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de vancomicina y N-acetil-D-Alanina en la relación molar de aproximadamente 1:1-1:40, que tienen un pH de aproximadamente 3-6 y que comprenden adicionalmente un aminoácido seleccionado a partir de D-Serina, D-Leucina, D-Valina, L-Lisina, D-Lisina, L-Arginina, D-Ornitina o L-Ornitina en
- 30

 - una relación molar a la vancomicina de aproximadamente 1:1-30:1; y que comprenden adicionalmente aproximadamente 5-30% v/v de un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable.

- Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de vancomicina y N-acetil-D-Alanina en la relación molar de aproximadamente 1:1-1:40, que tienen un pH de aproximadamente 3-6 y que comprenden adicionalmente un aminoácido seleccionado a partir de D-Serina, D-Leucina, D-Valina, L-Lisina, D-Lisina, L-Arginina, D-Ornitina o L-Ornitina en una relación molar a la vancomicina de aproximadamente 1:1-30:1; y que comprenden adicionalmente aproximadamente 5-50% v/v de un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable.
5
- Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de vancomicina y N-acetil-D-Alanina en la relación molar de aproximadamente 1:1-1:40, que tienen un pH de aproximadamente 3-6 y que comprenden adicionalmente un aminoácido seleccionado a partir de D-Serina, D-Leucina, D-Valina, L-Lisina, D-Lisina, L-Arginina, D-Ornitina o L-Ornitina en una relación molar a la vancomicina de aproximadamente 1:1-30:1; y que comprenden adicionalmente aproximadamente 10% v/v de etanol.
10
15
- Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de vancomicina y N-acetil-D-Alanina en la relación molar de aproximadamente 1:1-1:40, que tienen un pH de aproximadamente 3-6 y que comprenden adicionalmente un aminoácido seleccionado a partir de D-Serina, D-Leucina, D-Valina, L-Lisina, D-Lisina, L-Arginina, D-Ornitina o L-Ornitina en una relación molar a la vancomicina de aproximadamente 1:1-30:1; y que comprenden adicionalmente aproximadamente 5-50% v/v de polietilenglicol.
20
- Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de vancomicina y N-acetil-D-Alanina en una relación molar de aproximadamente 1:1-1:20, que tienen un pH de aproximadamente 3-6 y que comprenden adicionalmente un aminoácido seleccionado a partir de L-Lisina, D-Lisina, L-Arginina, L-Ornitina o D-Ornitina en una relación molar a la vancomicina de aproximadamente 1:1-20:1.
25
- Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de vancomicina y N-acetil-D-Alanina en una relación molar de aproximadamente 1:1-1:30, que tienen un pH de aproximadamente 3-6 y que comprenden adicionalmente un aminoácido seleccionado a partir de L-Lisina, D-
30

Lisina, L-Arginina, L-Ornitina o D-Ornitina en una relación molar a la vancomicina de aproximadamente 1:1-30:1.

- 5

 - Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de vancomicina y N-acetil-D-Alanina en una relación molar de aproximadamente 1:1-1:40, que tienen un pH de aproximadamente 3-6 y que comprenden adicionalmente un aminoácido seleccionado a partir de L-Lisina, D-Lisina, L-Arginina, L-Ornitina o D-Ornitina en una relación molar a la vancomicina de aproximadamente 1:1-30:1.
- 10

 - Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de vancomicina y N-acetil-D-Alanina en una relación molar de aproximadamente 1:1-1:30, que tienen un pH de aproximadamente 3-6 y que comprenden adicionalmente L-Lisina, en una relación molar a la vancomicina de aproximadamente 1:1-30:1.
- 15

 - Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de vancomicina y N-acetil-D-Alanina en una relación molar de aproximadamente 1:1-1:40, que tienen un pH de aproximadamente 3-6 y que comprenden adicionalmente L-Lisina, en una relación molar a la vancomicina de aproximadamente 1:1-30:1.
- 20

 - Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente 0.1-1% p/v de vancomicina y N-acetil-D-Alanina en una relación molar de aproximadamente 1:5-1:40, que tienen un pH de aproximadamente 3-6 y que comprenden adicionalmente L-Lisina, en una relación molar con la vancomicina de aproximadamente 1:1-30:1.
- 25

 - Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente 0.5% p/v de vancomicina y N-acetil-D-Alanina en una relación molar de aproximadamente 1:30, que tienen un pH de aproximadamente 4.5-6.5 y que comprenden además L-Lisina, en una relación molar a la vancomicina de aproximadamente 1:20.
- 30

 - Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente 0.5% p/v de vancomicina y N-acetil-D-Alanina en una relación molar de aproximadamente 1:30, que tienen un pH de aproximadamente 4-6 y que comprenden adicionalmente L-Lisina, en una relación molar a la vancomicina de aproximadamente 1:20.

- Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente 0.5% p/v de vancomicina y N-acetil-D-Alanina en una relación molar de aproximadamente 1:30, que tienen un pH de aproximadamente 4.5-5.5 y que comprenden además L-Lisina, en una relación molar a la vancomicina de aproximadamente 1:20.
5
- Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de vancomicina y un D-aminoácido-modificado-en-N en la relación molar de aproximadamente 1:1-1:20, que tiene un pH de aproximadamente 3-6 y que comprende adicionalmente de manera opcional un aminoácido.
10
- Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de vancomicina y un D-aminoácido-modificado-en-N en una relación molar de aproximadamente 1:1-1:30, que tienen un pH de aproximadamente 3-6 y que comprenden adicionalmente un aminoácido de manera opcional.
15
- Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de vancomicina y un D-aminoácido-modificado-en-N en una relación molar de aproximadamente 1:1-1:40, que tienen un pH de aproximadamente 3-6 y que comprenden adicionalmente un aminoácido de manera opcional.
20
- Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de vancomicina y un D-aminoácido-modificado-en-N en una relación molar de aproximadamente 1:1-1:40, que tienen un pH de aproximadamente 3-6 y que comprenden adicionalmente un aminoácido.
25
- Composiciones que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de vancomicina y N-acetil-D-Alanina en la relación molar de aproximadamente 1:1-1:20, que tienen un pH de aproximadamente 3-6 y que comprenden adicionalmente un aminoácido seleccionado a partir de D-Serina, D-Leucina, D-Valina, L-Lisina, D-Lisina, L-Arginina, D-Ornitina o L-Ornitina en una relación molar a la vancomicina de aproximadamente 1:1-20:1; y que comprenden adicionalmente aproximadamente 10% v/v de etanol.
30
- Composiciones que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de vancomicina y N-acetil-D-Alanina en la relación molar de aproximadamente 1:1-1:30, que tienen un pH de aproximadamente 3-6 y que comprenden adicionalmente un aminoácido seleccionado a partir de D-Serina, D-Leucina, D-Valina, L-Lisina, D-Lisina, L-Arginina, D-Ornitina o L-Ornitina en una relación molar a la

vancomicina de aproximadamente 1:1-20:1; y que comprenden adicionalmente aproximadamente 10% v/v de etanol.

- 5

 - Composiciones que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de vancomicina y N-acetil-D-Alanina en una relación molar de aproximadamente 1:1-1:40, que tienen un pH de aproximadamente 3-6 y que comprende adicionalmente un aminoácido seleccionado a partir de D-Serina, D-Leucina, D-Valina, L-Lisina, D-Lisina, L-Arginina, D-Ornitina o L-Ornitina en una relación molar a la vancomicina de aproximadamente 1:1-30:1; y que comprenden adicionalmente aproximadamente 10% v/v de etanol.
- 10

 - Composiciones que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de vancomicina y N-acetil-D-Alanina en una relación molar de aproximadamente 1:1-1:20 y que comprenden adicionalmente un aminoácido.
- 15

 - Composiciones que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de vancomicina y N-acetil-D-Alanina en una relación molar de aproximadamente 1:1-1:30 y que comprenden adicionalmente un aminoácido.
- 20

 - Composiciones que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de vancomicina y N-acetil-D-Alanina en una relación molar de aproximadamente 1:1-1:40 y que comprenden adicionalmente un aminoácido.
- 25

 - Composiciones que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de vancomicina y N-acetil-D-Alanina en una relación molar de aproximadamente 1:1-1:20 y que tienen un pH de aproximadamente 3-6 y comprenden adicionalmente un aminoácido.
- 30

 - Composiciones que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de vancomicina y N-acetil-D-Alanina en la relación molar de aproximadamente 1:1-1:40, que tienen un pH de aproximadamente 3-6 y comprenden adicionalmente un aminoácido.
- Composiciones que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de vancomicina y N-acetil-D-Alanina en la relación molar de aproximadamente 1:1-1:40, que tienen un pH de aproximadamente 4-6 y comprende adicionalmente L-Lisina en

la relación molar de aproximadamente 1:1-1:30 y adicionalmente aproximadamente 50-60% v/v de polietilenglicol y agua grado q.s.

- 5 • Composiciones que comprenden aproximadamente 0.5-15% p/v de vancomicina y N-acetil-D-Alanina en una relación molar de aproximadamente 1:1-1:40, que tienen un pH de aproximadamente 5-6 y comprende adicionalmente L-Lisina en la relación molar de aproximadamente 1:1-1:30 y adicionalmente aproximadamente 50-60% v/v de PEG 400 o PEG 300 y agua grado q.s.
- 10 • Composiciones que comprenden aproximadamente 5% p/v de vancomicina y N-acetil-D-Alanina en la relación molar de aproximadamente 1:2, que tienen un pH de aproximadamente 4-6 y que comprenden adicionalmente L-Lisina en la relación molar de aproximadamente 1:2 y adicionalmente aproximadamente 55% v/v de PEG 400 y agua grado q.s.
- 15 • Composiciones que comprenden aproximadamente 5% p/v de vancomicina y N-acetil-D-Alanina en una relación molar de aproximadamente 1:2, que tienen un pH de aproximadamente 4.5-5.5 y que comprenden adicionalmente L-Lisina en la relación molar de aproximadamente 1:2 y adicionalmente aproximadamente 55% v/v de PEG 400 y agua grado q.s.

La invención también provee métodos de estabilización de antibiótico de glicopéptido, por ejemplo, vancomicina, en una solución farmacéutica de la invención, que comprende mezclar N-acetil-D-Alanina o N-acetil Glicina y vancomicina. El orden en el cual estos componentes son mezclados no es crítico. De este modo, la N-acetil-D-Alanina o N-acetil-Glicina pueden ser agregadas a una solución que comprende antibiótico de glicopéptido, o el antibiótico de glicopéptido puede ser agregado a una solución que comprende N-acetil-D-Alanina o N-acetil-Glicina. En una modalidad preferida, la N-acetil-D-Alanina es agregada a una solución que comprende antibiótico de glicopéptido o el antibiótico de glicopéptido es agregado a una solución que comprende N-acetil-D-Alanina. La invención también provee métodos de fabricación de una solución farmacéutica de antibiótico de glicopéptido acuosa y estable, por ejemplo, vancomicina, que comprende los pasos de mezclar antibiótico de glicopéptido y un excipiente seleccionado a partir de N-acetil-D-Alanina o N-acetil-Glicina. Una vez más, el orden en el cual estos componentes son mezclados no es crítico. En una modalidad preferida, los componentes son mezclados en el orden vancomicina base + HCl diluido en una

cantidad estequiométrica + N-acetil-D-Alanina, ya que esto resulta en una conversión completa de la vancomicina base a clorhidrato de Vancomicina. Los métodos ejemplares no limitantes para estabilizar la vancomicina o soluciones de fabricación, de acuerdo con la invención, se muestran en los Ejemplos que se

5 presentan más adelante.

Las soluciones estabilizadas o fabricadas de acuerdo con los métodos de la invención pueden ser hechos de manera adecuada para su uso con sujetos animales o humanos por medio de técnicas conocidas en el medio, por ejemplo, por medio de la esterilización de la solución por cualquier medio adecuado, y empacando las

10 soluciones en contenedores sellados a partir de las cuales la solución puede ser administrada al sujeto posteriormente.

La invención provee adicionalmente kits que comprenden las soluciones de las invenciones. Los kits pueden comprender uno o más contenedores que retienen las soluciones de la invención, preferiblemente listas para usarse en tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto. Sin embargo, también se contempla que las

15 soluciones en uno o más contenedores puedan ser diluidas con un diluyente farmacéuticamente aceptable antes de la administración a un sujeto. Los kits pueden comprender adicionalmente materiales, uno o más dispositivos o uno o más aparatos para administrar o entregar las soluciones de la invención a un sujeto, o para diluir las soluciones presentes. Los kits pueden comprender adicionalmente instrucciones

20 para el almacenamiento y/o uso de las soluciones de la invención.

La invención se ilustra por medio de los siguientes ejemplos no limitantes:

Ejemplos

25 Se evaluaron el efecto estabilizador de diferentes factores tales como el uso de aminoácidos en composiciones de vancomicina acuosas, la concentración de vancomicina y pH de la composición farmacéutica acuosa, la relación molar de vancomicina a aminoácidos y el uso de disolventes orgánicos (tales como etanol, PEG 300 y PEG 400) bajo las condiciones de prueba de estabilidad estandarizadas.

30

Técnicas Generales

Todas las formulaciones presentadas en los ejemplos siguientes fueron preparadas con el volumen de inicio de agua ultrapura igual a aproximadamente

50% - 80% del volumen del lote final. Las composiciones de vancomicina acuosa presentadas comprendieron entre 0.5% - 10% (p/v) de vancomicina.

Ciertas composiciones farmacéuticas acuosas comprenden un agente de ajuste del pH. Cuando se requiere, el pH fue ajustado usando HCl diluido y/o
5 soluciones de NaOH.

Las formulaciones de “vancomicina básica” (5% y 10% de vancomicina, p/v) y formulaciones sin N-acetil-D-Alanina o N-acetil-Glicina se muestran con el propósito de comparación. Todas las soluciones fueron probadas usando métodos de HPLC validados y capaces de cuantificar la pureza de la vancomicina (Contenido de
10 vancomicina B) y las dos impurezas de degradación principales DAMS y CDP1. Las soluciones fueron analizadas inmediatamente después de la preparación (análisis de inicio), rellenas en ampolletas, taponadas y almacenada por 4 semanas a $25 \pm 2^\circ\text{C}/60 \pm 5\% \text{ RH}$ o $30 \pm 2^\circ\text{C}$ y re-probadas después de que terminó un periodo de tiempo predeterminado.

15 Las condiciones de la HPLC usadas fueron aquellas descritas en la Farmacopea Europea 8.0, páginas 3525-3527, empleando variaciones aceptables a las condiciones tal como sería entendido por aquellos capacitados en la técnica para una cierta muestra, usando las siguientes condiciones:

Cromatografía de Vancomicina B líquida (2.2.29). Las soluciones se usaron
20 dentro de 4 horas desde la preparación.

Solución de prueba (a). Se disolvieron 10.0 mg de la sustancia a ser examinada en una fase móvil A y se diluyó a 5.0 mL con fase móvil A.

Solución de prueba (b). Se diluyeron 2.0 mL de la solución de prueba (a) a 50.0 mL con fase móvil A.

25 Solución de prueba (c). Se diluyeron 0.5 mL de la solución de prueba (b) a 20.0 mL con fase móvil A.

Solución de referencia. Se disolvieron los contenidos de una ampolleta de clorhidrato de vancomicina CRS en agua R y se diluyeron con el mismo disolvente para obtener una solución que contienen 0.5 mg/mL. Se calentó a 65°C por 24
30 horas. Se dejó enfriar.

Columna:

Tamaño: $l = 0.25\text{m}$, $\varnothing = 4.6\text{ mm}$

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

Fase móvil:

Fase móvil A: a 4 mL de trietilamina R se le agregaron 1996 mL de agua R y se ajustó a un pH de 3.2 con ácido fosfórico R; a 920 mL de esta solución se le agregaron 10 mL de tetrahidrofurano R y 70 mL de acetonitrilo R;

Fase móvil B: a 4 mL de trietilamina R se le agregaron 1996 mL de agua R y se ajustó el pH a 3.2 con ácido fosfórico R; a 700 mL de esta solución se le agregaron 10 mL de tetrahidrofurano R y 290 mL de acetonitrilo R;

Tiempo (min)	Fase Móvil A (porcentaje v/v)	Fase Móvil B (porcentaje v/v)
0-13	100	0
13-22	100 $\geq$ 0	0 $\geq$ 100

Tasa de flujo: 1.0 mL/min.

Detección: espectrofotómetro a 280 nm.

Inyección: 20 μ L

Idoneidad del sistema:

Resolución: Mínimo 5.0 entre los 2 principales picos en el cromatograma obtenido con la solución de referencia;

Proporción de señal a ruido: Mínimo 5 para el pico principal en el cromatograma obtenido con la solución de prueba (c);

Factor de simetría: Máximo 1.6 para el pico debido a la vancomicina en el cromatograma obtenido con la solución de prueba (b).

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

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

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

At = suma de las áreas de los picos debido a impurezas en el cromatograma obtenido con la solución de prueba (a);

Sustancias relacionadas. Se realizó la cromatografía líquida (2.2.29) tal como se describe en la prueba para la vancomicina B con las siguientes modificaciones:

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

Se calculó el porcentaje de contenido de cada impureza usando la siguiente expresión:

$$((A_i/25) \times 100) / (A_b + (A_t/25))$$

5 A_i = área del pico debido a una impureza en el cromatograma obtenido con la solución de prueba (a);

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

A_t = suma de las áreas de los picos debidos a impurezas en el cromatograma obtenida con la solución de prueba (a).

10

Ejemplo 1: Efecto de estabilización de aminoácidos

Se prepararon composiciones farmacéuticas acuosas de vancomicina base y clorhidrato de vancomicina en concentraciones predeterminadas y en ciertas composiciones (tal como se muestra más adelante). El pH de la solución fue
15 ajustado adicionalmente usando una solución de HCl diluido o una solución de NaOH diluida. Después de que la vancomicina y los aminoácidos fueron agregados a la solución en las proporciones molares especificadas en la Tabla 1 que se presenta más adelante, la solución fue mezclada hasta que las sustancias se disolvieron.

Composición	Concentración de vancomicina (%)	Relación molar	pH	Pureza (%)		DAMS (%)		CDP1 (%)	
				Inicio	4 semanas a 25°C	Inicio	4 semanas a 25°C	Inicio	4 semanas a 25°C
HCl de vancomicina	5	/	3.13	96.3	86.6	0.6	4.5	0.2	6.0
HCl de vancomicina	10	/	3.05	96.2	87.5	0.7	4.3	0.2	5.2
N-acetil-D-Alanina + vancomicina base + 4M HCl [#]	5	2:1	3.06	96.5	94.9	0.6	1.2	0.2	1.1
N-acetil-D-Alanina + vancomicina base	5	2:1	3.22	96.5	95.3	0.6	1.1	0.2	0.9
L-Serina + HCl de vancomicina + 4M HCl [#]	10	2:1	2.98	96.2	87.6	0.6	4.1	0.2	5.2
D-Serina + HCl de vancomicina + 4M HCl [#]	10	2:1	3.00	96.2	89.6	0.6	3.4	0.2	4.3
N-acetil-D-Alanina + D-Serina + vancomicina base	5	2:2:1	3.31	96.5	95.3	0.6	0.8	0.2	0.8
D-Leucina + HCl de vancomicina HCl + 4M HCl [#]	10	1:1	3.02	96.2	89.2	0.6	3.4	0.2	4.3
N-acetil-D-Alanina + D-Leucina + vancomicina base	5	2:2:1	3.40	96.5	95.6	0.6	0.8	0.2	0.7
L-Lisina + HCl de vancomicina HCl + 4M HCl [#]	10	2:1	3.03	96.5	87.6	0.7	3.9	0.1	4.9
L-Lisina + D-Alanina + HCl de vancomicina + 4M HCl [#]	10	2:2:1	2.98	96.5	93.7	0.7	1.5	0.1	1.7
L-Lisina + L-Alanina + HCl de vancomicina + 4M HCl [#]	10	2:2:1	3.00	96.1	91.7(*)	0.6	3.1(*)	0.2	2.1(*)
L-Lisina + Glicina + HCl de vancomicina + 4M HCl [#]	10	2:2:1	3.00	96.2	91.3(*)	0.6	3.2(*)	0.2	2.5(*)
N-acetil-D-Alanina + L-Lisina + HCL de vancomicina + 4M HCl [#]	5	2:2:1	3.05	96.5	94.8	0.6	1.0	0.2	1.1
N-acetil-D-Alanina + L-Lisina + HCl 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 + HCl de vancomicina + 4M HCl [#]	10	2:2:1	2.99	96.1	94.3	0.6	1.3	0.3	1.5
L-Arginina + HCl de vancomicina + 4M HCl [#]	10	2:1	3.00	96.4	92.0(*)	0.6	3.1(*)	0.3	2.1(*)
N-acetil-D-Alanina + L-Arginina + HCL de vancomicina	5	2:2:1	4.05	96.5	95.9	0.6	0.7	0.2	0.6
HCl de vancomicina + D-Lisina + N-acetil-D-Alanina + 0.4M NaOH [#]	5	1:2:2	5.45	96.2	95.8	0.6	0.6	0.2	0.6

Composición	Concentración de vancomicina (%)	Relación molar	pH	Pureza (%)		DAMS (%)		CDP1 (%)	
				Inicio	4 semanas a 25°C	Inicio	4 semanas a 25°C	Inicio	4 semanas a 25°C
HCl de vancomicina + D-Ornitina + N-acetil-D-Alanina + 2M/0.4M NaOH [#]	5	1:2:2	5.48	96.2	95.8	0.6	0.6	0.2	0.7
HCl de vancomicina + L-Ornitina + N-acetil-D-Alanina + 2M/0.4M NaOH [#]	5	1:2:2	5.49	96.2	95.8	0.6	0.6	0.2	0.7
HCl de vancomicina + monohidrato de L-Lisina + N-acetil-D-Alanina + 0.5M NaOH [#]	5	1:2:2	5.54	96.3	95.9	0.6	0.7	0.2	0.7
HCL de vancomicina + monoclórhidrato de L-Lisina + N-acetil-D-Alanina + 2M/0.5M NaOH [#]	5	1:2:2	5.46	96.4	95.8	0.6	0.6	0.2	0.6
HCl de vancomicina + acetato de L-Lisina + N-acetil-D-Alanina + 2M/0.5M NaOH [#]	5	1:2:2	5.48	96.3	95.6	0.6	0.7	0.3	0.9

[#]Utilizado como agente de ajuste del pH

(*) Información de 2 semanas (a 25 ± 2 °C/60 ± 5% de HR)

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

5 Se prepararon composiciones farmacéuticas acuosas de vancomicina en concentraciones variantes, y en ciertas formulaciones el pH se ajustó adicionalmente usando una solución de HCl diluido y/o una solución de NaOH diluida. Después de que la vancomicina y los aminoácidos fueron agregados a la solución en las proporciones molares especificadas en la Tabla 2 siguiente, la solución fue mezclada hasta que las sustancias se disolvieron.

Tabla 2

Composición	Concentración de vancomicina (%)	Relación molar	pH	Pureza (%)		DAMS (%)		CDP1 (%)	
				Inicio	4 semanas a 25 °C	Inicio	4 semanas a 25 °C	Inicio	4 semanas a 25 °C
HCl de vancomicina	5	/	3.13	96.3	86.6	0.6	4.5	0.2	6.0
HCl de vancomicina	10	/	3.05	96.2	87.5	0.7	4.3	0.2	5.2
N-acetil-D-Alanina + L-Lisina + HCl de vancomicina + 2M HCl [#]	0.5	2:2:1	3.96	96.5	92.2	0.6	1.7	0.2	3.3
HCl de vancomicina + L-Lisina + N-acetil-D-Alanina + 0.4M NaOH [#]	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 + HCl de vancomicina + 1M NaOH [#]	5	2:2:1	5.45	96.5	96.1	0.6	0.6	0.2	0.6
HCl de vancomicina + L-Lisina + N-acetil-D-Alanina + 0.4M NaOH [#]	3	1:2:2	5.52	96.4	95.6	0.6	0.7	0.2	0.9
HCl de vancomicina + L-Lisina + N-acetil-D-Alanina + 0.4M NaOH [#]	4	1:2:2	5.47	96.4	95.8	0.6	0.6	0.2	0.7
N-acetil-D-Alanina + L-Lisina + HCl de vancomicina + 4M HCl [#]	5	2:2:1	3.05	96.5	94.8	0.6	1.0	0.2	1.1
N-acetil-D-Alanina + Vancomicina base + 4M HCl [#]	5	2:1	3.06	96.5	94.9	0.6	1.2	0.2	1.1
HCl 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 + HCl 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 + HCl de vancomicina + 4M HCl [#] + 1M NaOH [#]	5	2:2:1	4.43	96.5	96.1	0.6	0.7	0.2	0.5
HCl de vancomicina + L-Lisina + N-acetil-D-Alanina + 0.4M NaOH [#]	5	1:2:2	4.97	96.3	95.8	0.6	0.7	0.2	0.6
HCl de vancomicina + L-Lisina + N-acetil-D-Alanina + 0.4M NaOH [#]	5	1:2:2	5.56	96.3	95.8	0.6	0.6	0.2	0.7
HCl de vancomicina + N-acetil-D-Alanina + 1M NaOH [#]	5	1:2	7.89	96.3	93.9	0.6	0.4	0.3	2.7

[#]Utilizado como agente de ajuste del pH

Ejemplo 3: Efecto de estabilización de la proporción molar de la vancomicina y aminoácidos presentes en las composiciones farmacéuticas acuosas

Se prepararon composiciones farmacéuticas acuosas de clorhidrato de vancomicina en concentraciones variantes, y en ciertas formulaciones el pH se ajustó adicionalmente usando una solución de HCl diluido y/o una solución de NaOH diluida. Después de que la vancomicina y los aminoácidos fueron agregados a la solución en las proporciones molares especificadas en la Tabla 3 siguiente, la solución fue mezclada hasta que las sustancias se disolvieron.

Tabla 3

Composición	Concentración de vancomicina (%)	Relación molar	pH	Pureza (%)			DAMS (%)			CDP1 (%)		
				Inicio	4 sem. a 25 °C	4 sem. a 30 °C	Inicio	4 sem. a 25 °C	4 sem. a 30 °C	Inicio	4 sem. a 25 °C	4 sem. a 30 °C
HCl de vancomicina	5	/	3.13	96.3	86.6	85.6 (*)	0.6	4.5	5.1 (*)	0.2	6.0	6.2 (*)
HCl de vancomicina	10	/	3.05	96.2	87.5	87.2 (*)	0.7	4.3	4.8 (*)	0.2	5.2	5.1 (*)
HCl 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
HCl 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
HCl 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
HCl 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 + HCl de vancomicina + 4M HCl [#]	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 + HCl de vancomicina + 1M NaOH [#]	5	2:2:1	5.45	96.5	96.1	95.7	0.6	0.6	0.6	0.2	0.6	1.0
HCl de vancomicina + L-Lisina + N-acetil-D-Alanina + 0.4M NaOH [#]	5	1:3:3	5.44	96.3	96.1	95.9	0.6	0.6	0.6	0.2	0.5	0.7
HCl de vancomicina + L-Lisina + N-acetil-D-Alanina + 2M/0.4M HCl [#]	5	1:3:3	3.19	96.3	95.5	94.5	0.6	0.7	0.8	0.2	0.7	1.5
HCl de vancomicina + L-Lisina + N-acetil-D-Alanina + 2M/0.4M HCl [#]	5	1:3:2	5.55	96.2	95.9	95.4	0.6	0.6	0.6	0.2	0.7	1.2
HCl de vancomicina + L-Lisina + N-acetil-D-Alanina + 2M HCl [#]	5	1:3:2	3.22	96.3	95.1	93.8	0.6	0.9	1.0	0.2	1.0	1.9
HCl de vancomicina + L-Lisina + N-acetil-D-Alanina + 0.4M NaOH [#]	0.5 (in 0.9% NaCl)	1:10:10	5.52	96.4	95.4	94.6	0.6	0.6	0.6	0.2	1.0	1.7

Composición	Concentración de vancomicina (%)	Relación molar	pH	Pureza (%)			DAMS (%)			CDP1 (%)		
				Inicio	4 sem. a 25 °C	4 sem. a 30 °C	Inicio	4 sem. a 25 °C	4 sem. a 30 °C	Inicio	4 sem. a 25 °C	4 sem. a 30 °C
HCl de vancomicina + L-Lisina + N-acetil-D-Alanina + 0.4M NaOH [#]	0.5 (in 0.9% NaCl)	1:20:20	5.53	96.4	95.6	95.3	0.6	0.6	0.6	0.2	0.7	1.1
HCl de vancomicina + L-Lisina + N-acetil-D-Alanina + 0.5M HCl [#]	0.5 (in 0.9% NaCl)	1:30:30	5.54	96.4	96.0	95.7	0.6	0.6	0.6	0.3	0.6	0.9
HCl de vancomicina + L-Lisina + N-acetil-D-Alanina + 2M/0.4M NaOH [#]	0.5 (in 0.9% NaCl)	1:20:30	5.50	96.4	95.9	95.6	0.6	0.6	0.6	0.3	0.5	0.9
HCl de vancomicina + L-Lisina HCl + N-acetil-D-Alanina + 2M/1M/0.4M NaOH [#]	0.5 (in 0.9% NaCl)	1:20:20	5.51	96.3	95.8	95.2	0.6	0.6	0.6	0.2	0.7	1.3
HCl de vancomicina + L-Lisina HCl + N-acetil-D-Alanina + 2M NaOH [#]	0.5 (in 0.9% NaCl)	1:20:30	5.49	96.4	96.0	na	0.5	0.6	na	0.3	0.5	na

na – no analizado(a)

[#]Usado como agente de ajuste del pH

(*) solo disponible información de 2 semanas (a 30 ± 2 °C/75 ± 5% de HR)

Ejemplo 4: Efecto de estabilización de disolventes orgánicos

Se prepararon composiciones farmacéuticas de clorhidrato de vancomicina que contenía un disolvente orgánico (etanol, PEG 300 o PEG 400) en concentraciones variantes, y en ciertas formulaciones el pH se ajustó adicionalmente usando una solución de HCl diluido y/o una solución de NaOH diluida. Después de que la vancomicina y los aminoácidos fueron agregados a la solución en las proporciones molares especificadas en la Tabla 4 siguiente, la solución fue mezclada hasta que las sustancias se disolvieron.

Tabla 4

Composición	Conc. de vancomicina (%)	Rel. molar	pH	Disolvente usado	Pureza (%)		DAMS (%)		CDP1 (%)	
					Inicio	4 sem. a 25 °C	Inicio	4 sem. a 25 °C	Inicio	4 semanas a 25 °C
N-acetil-D-Alanina + Vancomicina base + 4M HCl [#]	5	2:1	3.06	Agua ultrapura	96.5	94.9	0.6	1.2	0.2	1.1
N-acetil-D-Alanina + Vancomicina base + en 9.6% etanol (V/V) en agua ultrapura + 4M HCl [#]	5	2:1	2.99	9.6% EtOH en agua ultrapura	96.5	94.9	0.6	1.0	0.2	0.9
HCl de vancomicina	10	/	3.05	Agua ultrapura	96.2	87.5	0.7	4.3	0.2	5.2
HCl de vancomicina en 40% PEG 300 (V/V) en agua ultrapura	10	/	2.88	40% PEG 300 + 60% agua ultrapura	96.3	90.9	0.6	3.4	0.2	1.5
HCl de vancomicina en 40% PEG 400 (V/V) en agua ultrapura	10	/	2.74	40% PEG 400 + 60% agua ultrapura	96.5	91.3	0.7	3.3	0.1	1.5
HCl de vancomicina + L-Lisina + N-acetil-D-Alanina + 0.4M NaOH [#]	5	1:2:2	5.47	Agua ultrapura	96.4	95.8	0.6	0.6	0.2	0.8
HCl de vancomicina + L-Lisina + N-acetil-D-Alanina en 20% PEG 300 (V/V) en agua ultrapura	5	1:2:2	5.06	20% PEG 300 + 80% agua ultrapura	96.2	96.2	0.6	0.6	0.2	0.4
HCl de vancomicina + L-Lisina + N-acetil-D-Alanina en 20% PEG 400 (V/V) en agua ultrapura	5	1:2:2	4.91	20% PEG 400+ 80% agua ultrapura	96.2	96.1	0.6	0.7	0.3	0.4

Composición	Conc. de vancomicina (%)	Rel. molar	pH	Disolvente usado	Pureza (%)		DAMS (%)		CDPI (%)	
					Inicio	4 sem. a 25 °C	Inicio	4 sem. a 25 °C	Inicio	4 semanas a 25 °C
HCl de vancomicina + L-Lisina HCl + N-acetil-D-Alanina + 2/0.5M NaOH [#]	5	1:2:2	5.46	Agua ultrapura	96.4	95.8	0.6	0.6	0.2	0.6
HCl de vancomicina + L-Lisina HCl + N-acetil-D-Alanina + 5/2/0.5M NaOH [#] en 55% PEG 400 (V/V) en agua ultrapura	5	1:2:2	5.51	55% PEG 400 + 45% agua ultrapura	96.3	96.3	0.6	0.5	0.3	0.3
HCl de vancomicina + L-Lisina HCl + N-acetil-D-Alanina + 2/0.5M NaOH [#] en 10% PEG 400 (V/V) en agua ultrapura	5	1:2:2	5.48	10% PEG 400 + 90% agua ultrapura	96.3	95.8	0.6	0.6	0.3	0.5
HCl de vancomicina + L-Lisina HCl + N-acetil-D-Alanina + 2/1/0.4M NaOH [#]	0.5	1:20:20	5.51	0.9% NaCl	96.3	95.8	0.6	0.6	0.2	0.7
HCl de vancomicina + L-Lisina HCl + N-acetil-D-Alanina + 0.1/0.5/1/2M NaOH [#] en 5.5% PEG 400 (V/V) en 0.9% NaCl	0.5	1:20:20	5.49	5.5% PEG 400 + 94.5 0.9% NaCl	96.3	96.0	0.6	0.6	0.2	0.5
HCl de vancomicina + L-Lisina HCl + N-acetil-D-Alanina + 0.5/2M NaOH [#] in 5.5% PEG 400 (V/V) en 5% dextrosa	0.5	1:20:20	5.50	5.5% PEG 400 + 94.5% 5% dextrosa	96.4	96.0	0.5	0.5	0.3	0.4
HCl de vancomicina + L-Lisina HCl + N-acetil-D-Alanina + 2M NaOH [#]	0.5	1:20:30	5.49	0.9% NaCl	96.4	96.0	0.5	0.6	0.3	0.5
HCl de vancomicina + L-Lisina HCl + N-acetil-D-Alanina + 2/0.5M NaOH [#] en 5.5% PEG 400 (V/V) en 0.9% NaCl	0.5	1:20:30	5.43	5.5% PEG 400 + 94.5% 0.9% NaCl	96.4	96.0	0.6	0.6	0.2	0.5

[#]Usado(a) como agente de ajuste del pH

Ejemplo 5: Prueba de Susceptibilidad Anti-bacteriana

Se llevó a cabo la evaluación usando un método de dilución de caldo de acuerdo con las directrices del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) M100-S23/24; M07-A9, cuya descripción se incorpora aquí como referencia.

Se determinó la actividad antibiótica de ocho composiciones farmacéuticas acuosas y se comparó con la actividad del producto terminado inyectable de referencia, *Vancocin* fabricado por *Flynn Pharma Ltd*. Se determinó la actividad antibiótica contra cepas de control de calidad: *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 y *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619. Estas soluciones fueron almacenadas a 25 grados Celsius por los periodos de tiempo indicados, y los resultados se muestran en la Tabla 5 que se muestra más adelante.

Se almacenaron unas 13 soluciones adicionales bajo las mismas condiciones que aquellas mostradas en la Tabla 5 por los periodos de tiempo indicados, y fueron evaluadas usando el mismo protocolo CLSI en contra de dos estándares de solución de vancomicina diferentes y un estándar de amoxicilina. Los resultados se muestran en la Tabla 6 que se presenta más adelante. La Tabla 7 muestra rangos de concentración inhibitoria mínima de referencia (MIC, minimum inhibitory concentration) para la evaluación de la actividad de la solución de vancomicina contra cepas de control de calidad probadas de acuerdo con el protocolo CLSI. Tal como se muestra en las Tablas 5 y 6, todas las soluciones probadas de la invención demostraron actividad antibiótica comparable con la solución de referencia de control, y las MICs medidas estuvieron todas dentro de los rangos de MIC referentes al CLSI, demostrando que las soluciones probadas eran estables.

Tabla 5

Artículo de prueba	Periodo de prueba, en días	Composición	Relación molar	Conc. de vancomicina (%)	pH	MIC (µg/mL)		
						<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Vancocin</i> (producto liofilizado de referencia)	/	/	/	/	/	1	2	0.25
1	85	10% 96% etanol + D-Alanina + L-Lisina + HCl de vancomicina + 4M HCl [#]	2:2:1	10	3.02	1	4	0.25
2	58	N-acetil-D-Alanina + L-Lisina + HCl de vancomicina + 4M HCl [#]	2:2:1	5	3.05	1	4	0.25
3	58	N-acetil-D-Alanina + vancomicina + 4M HCl [#]	2:1	5	3.06	1	4	0.25
4	25	N-acetil-D-Alanina + L-Lisina + HCl de vancomicina	2:2:1	5	4.29	0.5	4	0.25
5	10	N-acetil-D-Alanina + L-Lisina + HCl de vancomicina + 1M NaOH	2:2:1	5	4.43	1	2	0.25
6	10	N-acetil-D-Alanina + L-Lisina + HCl de vancomicina + 1M NaOH	2:2:1	5	5.45	1	4	0.25
7	9	N-acetil-D-Alanina + L-Lisina + HCl de vancomicina (in 0.9% NaCl)	2:2:1	5	5.11	1	4	0.125
8	6	HCl de vancomicina + L-Lisina + N-acetil-D-Alanina	1:2:2	5	4.08	1	4	0.125

[#]Usado como agente de ajuste de pH

Tabla 6

Artículo de prueba	Periodo de prueba, en días	Composición	Relación molar	Conc. de vancomicina (%)	pH	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
						MIC (µg/mL)		
Estándar de amoxicilina USP						1 rango de CLSI (0.5-2)	0.5 rango de CLSI (0.5-2)	0.06 rango de CLSI (0.03-0.125)
Estándar de vancomicina USP						1 rango de CLSI (0.5-2)	2 rango de CLSI (1-4)	0.125 rango de CLSI (0.125-0.5)
Vancocin (producto liofilizado de referencia)	-	-	-	5	-	1	2	0.125
1	195	HCl de vancomicina + L-Lisina HCl + N-acetil-D-Alanina + 5/2/0.5M NaOH [#] en 55% PEG 400 (V/V) en agua ultrapura	1:2:2	5	5.51	1	4	0.25
2	154	HCl de vancomicina + L-Lisina HCl + N-acetil-D-Alanina + 2/0.5M NaOH [#] en 10% PEG 400 (V/V) en agua ultrapura	1:2:2	5	5.48	1	4	0.25
3	150	HCl de vancomicina + L-Lisina HCl + N-acetil-D-Alanina + 2/0.5M NaOH [#] en 5.5% PEG 400 (V/V) en 0.9% NaCl	1:20:30	0.5	5.43	1	2	0.25
4	128	HCl de vancomicina + L-Lisina HCl + N-acetil-D-Alanina + 4/2M NaOH [#]	1:2:2	5	5.04	1	2	0.125
5	126	HCl de vancomicina + L-Lisina HCl + N-acetil-D-Alanina + 4M NaOH [#]	1:2:2	5	5.05	1	2	0.25

6	79	HCl de vancomicina + L-Lisina HCl + N-acetil-D-Alanina + 2M NaOH [#] en 18% PEG 400 (V/V) en agua ultrapura	1:2:2	5	5.30	1	2	0.25
7	79	HCl de vancomicina + L-Lisina HCl + N-acetil-D-Alanina + 2M NaOH [#] en 30% PEG 400 (V/V) en agua ultrapura	1:2:2	5	5.31	1	2	0.25
8	78	HCl de vancomicina + L-Lisina HCl + N-acetil-D-Alanina + 2M NaOH [#] en 40% PEG 400 (V/V) en agua ultrapura	1:2:2	5	5.14	1	2	0.125
9	70	HCl de vancomicina + L-Lisina HCl + N-acetil-D-Alanina + 2M NaOH [#] en 0.9% NaCl	1:20:30	0.5	5.03	1	2	0.125
10	44	HCl de vancomicina + L-Lisina HCl + N-acetil-D-Alanina + 2M NaOH [#] en 1.8% PEG 400 (V/V) en 0.9% NaCl	1:20:30	0.5	5,05	1	4	0.25
11	160	HCl de vancomicina + L-Lisina HCl + N-acetil-D-Alanina + 2M NaOH [#] en 0.9% NaCl	1:20:30	0.5	5,49	1	2	0.25
12	155	HCl de vancomicina + L-Lisina HCl + N-acetil-D-Alanina + 4/2M NaOH [#]	1:2:2	5	5,43	1	2	0.25
13	120	HCl de vancomicina + L-Lisina HCl + N-acetil-D-Alanina + 4/2M NaOH [#]	1:2:2	5	5,03	1	2	0.25

[#]Usado(a) como agente de ajuste del pH

Tabla 7

	Rangos de MIC referentes (µg/mL)
Cepas de CC	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

Ejemplo 6: Falta de estabilización de soluciones que contienen Vancomicina y péptidos.

Se prepararon soluciones que contienen di- y tri-péptidos N-acetilados en lugar de N-acetil-aminoácidos. Se encontró que el pH de las formulaciones preparadas con los di- y tri-péptidos N-acetilados no podían subirse mucho por arriba de aproximadamente pH 3, debido a que las soluciones comenzaron a parecer brumosas en ese valor de pH. Asimismo, no se podía preparar una solución que contenga N-acetil-D-Alanina-D-Alanina y L-Lisina con concentraciones de vancomicina por arriba de aproximadamente 0.2%, ya que se observó que las soluciones se volvían brumosas conforme las concentraciones de vancomicina se acercaban a aproximadamente 0.5%. Más aún, los bajos valores de pH necesarios para mantener la solubilidad de la vancomicina en soluciones que contenían di- y tri-péptidos N-acetilados en lugar de N-acetil-aminoácidos causarían una rápida degradación de la vancomicina. De este modo, estas soluciones no fueron consideradas estables o adecuadas para su uso como una solución farmacéutica en un ambiente clínico. Los resultados de este experimento se presentan en la Tabla 8 que se muestra más adelante.

Las soluciones se prepararon disolviendo ya sea N-acetil-D-Alanina-D-Alanina o Di-acetil-L-Lisina-D-Alanina-D-Alanina en agua o 0.9% de cloruro de sodio. En una formulación, se agregó L-Lisina. La vancomicina fue entonces agregada, y en algunas formulaciones se ajustó el pH usando ácido clorhídrico diluido a aproximadamente un pH de 3. En donde se utilizó sal HCl de vancomicina, no se realizó ningún ajuste de pH. Para la formulación que contenía L-Lisina, la formulación tuvo la intención de tener 0.5% p/v de concentración de vancomicina, pero después de ajustar el pH a

aproximadamente 2.5 la solución seguía siendo brumosa. Esta solución fue entonces diluida adicionalmente con el fin de hacerla menos brumosa, y se obtuvieron concentraciones de 0.2% p/v de vancomicina. Se midieron las concentraciones de vancomicina B, DAMS y CDP1 mediante la HPLC tal como se describió anteriormente en los Ejemplos: Técnicas Generales. Las soluciones fueron almacenadas en ampollas de vidrio y se mantuvieron a 25 grados Celsius por cuatro semanas, excepto por la solución que contenía Di-acetil-L-Lisina-D-Alanina-D-Alanina + HCl de vancomicina + 4M HCl, por lo cual solo estaba disponible información de estabilidad de dos semanas.

Tabla 8

Composición	Conc. De Vancomicina (%)	Relación molar	pH
HCl de vancomicina	5	/	3.13
HCl de vancomicina	10	/	3.05
N-acetil-D-Alanina-D-Alanina + HCl de vancomicina + 4M HCl [#]	0.5	1:1	2.95
N-acetil-D-Alanina-D-Alanina + HCl de vancomicina	0.5	1:1	2.67
N-acetil-D-Alanina-D-Alanina + L-Lisina + HCl de vancomicina + 4M HCl [#] en 0.9% NaCl	0.2	1:1:1	2.50
Di-acetil-L-Lisina-D-Alanina-D-Alanina + HCl de vancomicina + 4M HCl [#] en 0.9% NaCl	0.5	1:1	2.95

[#]Usado(a) como agente de ajuste del pH

Ejemplo 7: Soluciones de vancomicina estables

Se prepararon composiciones farmacéuticas acuosas de vancomicina y se probaron como se describe en los Ejemplos 1 – 3 anteriores, y los resultados se proporcionan en la Tabla 9. Tal como se muestra en la Tabla 9, las soluciones de la invención fueron estables por 3 y 6 meses bajo las condiciones probadas. Estos resultados, en particular los datos de la Pureza de la Vancomicina, DAMS y CDP1

después de 3 y 6 meses a 25 grados Celsius, pueden ser extrapolados para indicar que las soluciones son estables o estabilizadas por hasta aproximadamente 21 a >24 meses.

Tabla 9

Composición	Conc. De vancomicina (%)	Relación molar	pH	Pureza (%)		DAMS (%)		CDP1 (%)		Vida de anaquel calculada conforme a la pureza de la vancomicina/mes
				Inicio	6 meses a 25 °C	Inicio	6 meses a 25 °C	Inicio	6 meses a 25 °C	
HCl de vancomicina + L-Lisina HCl + N-acetil-D-Alanina + 4/2M NaOH [#]	5	1:2:2	5.03	96.2	93.9	0.6	0.5	0.3	2.7	22
HCl de vancomicina + L-Lisina HCl + N-acetil-D-Alanina + 5/2/0.5M NaOH [#] en 55% PEG 400 (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 vancomicina (%)	Relación molar	pH	Pureza (%)		DAMS (%)		CDP1 (%)		Vida de anaquel calculada conforme a la pureza de la vancomicina/mes
				Inicio	3 meses a 25 °C	Inicio	3 meses a 25 °C	Inicio	3 meses a 25 °C	
HCl de vancomicina + L-Lisina HCl + N-acetil-D-Alanina + 2M NaOH [#] en 18% PEG 400 (V/V) en agua ultrapura	5	1:2:2	5.30	96.2	95.4	0.6	0.4	0.3	0.9	> 24
HCl de vancomicina + L-Lisina HCl + N-acetil-D-Alanina + 2M NaOH [#] en 0.9%NaCl	0.5	1:20:30	5.49	96.4	95.2	0.5	0.6	0.3	1.2	21
HCl de vancomicina + L-Lisina HCl + N-acetil-D-Alanina + 2M NaOH [#] en 1.8% PEG 400 (V/V) en 0.9% NaCl	0.5	1:20:30	5.06	96.2	95.0	0.6	0.5	0.3	1.2	21

[#]Usado(a) como agente de ajuste del pH

Ejemplo 8: Soluciones de antibiótico de glicopéptido estables

5 Se prepararon composiciones farmacéuticas acuosas de Teicoplanina, Telavancina, Dalbavancina e Ortavancina y se probaron como se describe en los Ejemplos 1 – 3 y 7 anteriores. Se esperaba que las soluciones fuesen estables por 3 y 6 meses a 25 grados Celsius, y que esto pueda ser extrapolado para indicar que las soluciones son estables o estabilizadas por hasta aproximadamente 24 meses.