

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **035368**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.06.03

(21) Номер заявки
201790997

(22) Дата подачи заявки
2015.11.06

(51) Int. Cl. **A61K 38/14** (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИИ ГЛИКОПЕПТИДОВ

(31) **62/076,400; 62/168,749**

(32) **2014.11.06; 2015.05.30**

(33) **US**

(43) **2017.09.29**

(86) **PCT/EP2015/075918**

(87) **WO 2016/071495 2016.05.12**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**КСЕЛЛИЯ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
АПС (DK)**

(72) Изобретатель:
**Ясприца Ивона, Кесер Сабина,
Пиндриц Катарина (HR)**

(74) Представитель:
**Липатова И.И., Хмара М.В.,
Новоселова С.В., Дощечкина В.В.,
Осипов К.В., Ильмер Е.Г., Пантелеев
А.С. (RU)**

(56) WO-A1-2012159103
Clive M. Pearce ET AL.: "Ligands which Bind Weakly to Vancomycin: Studies by 13C NMR Spectroscopy", J. CHEM. SOC. PERKIN TRANS, 1 January 1995 (1995-01-01), pages 159-163, XP055234260, Retrieved from the Internet: URL: http://pubs.rsc.org/en/content/article_pdf/1995/P2/P29950000159 [retrieved on 2015-12-07], cited in the application abstract; fig. 1, 2; table 1 * compounds 6 and 7 *

JP-A-2008201778
WO-A1-2014194296
WO-A1-2015138983

(57) Предложены растворы, содержащие гликопептидный антибиотик, например ванкомицин, и аминокислоту или производное аминокислоты, такое как N-ацетилглицин или N-ацетил-D-аланин. Данные растворы являются стабильными или стабилизированными в течение длительных периодов при условиях нормального применения и хранения и могут быть приготовлены в виде фармацевтических растворов для применения у субъектов. Также предложены способы изготовления и применения данных растворов, как и способы стабилизации гликопептидного антибиотика, например ванкомицина, с использованием аминокислот или производных аминокислот, таких как N-ацетилглицин или N-ацетил-D-аланин.

B1

035368

035368

B1

Предшествующий уровень техники

Ванкомицин представляет собой трициклический гликопептидный антибиотик, полученный из *Amycolatopsis orientalis* (ранее *Nocardia orientalis*).

При фармацевтическом применении он обычно вводится в виде гидрохлоридной соли - ванкомицина гидрохлорида. Данную соль ранее поставляли для перорального и парентерального применения в виде сухого твердого вещества или в виде замороженного жидкого препарата. До настоящего момента жидкие композиции ванкомицина гидрохлорида не были практичными в качестве фармацевтических препаратов из-за ограниченной стабильности ванкомицина гидрохлорида в водном растворе, подходящем для парентерального применения. Аналогичные ограничения наблюдали для жидких растворов, сделанных из гликопептидных антибиотиков, родственных ванкомицину.

Ванкомицина гидрохлорид показан для лечения серьезных или тяжелых инфекций, вызванных чувствительными штаммами устойчивых к метициллину (устойчивых к бета-лактаму) стафилококков. Он показан для аллергичных к пенициллину пациентов, для пациентов, которые не могут получать или которые не могли отвечать на другие лекарственные средства, включающие пенициллины или цефалоспорины, и для инфекций, вызванных чувствительными к ванкомицину организмами, которые являются устойчивыми к другим противомикробным лекарственным средствам. Родственные гликопептидные антибиотики, такие как тейкопланин и телаванцин, также используются для лечения инфекций грамположительными бактериями с множественной лекарственной устойчивостью.

Предпринимали многие попытки стабилизировать ванкомицин и родственные гликопептидные антибиотики в жидких препаратах.

В US 4670258 раскрыта защита ванкомицина против тепловой деградации посредством смешивания определенных ацелированных дипептидов или трипептидов с ванкомицином в растворе в узком молярном отношении от 1 до 2 моль пептида к ванкомицину. Применение аналогичным образом дериватизированных одиночных аминокислот не было предложено или исследовано. Ацелированные пептиды, исследованные в данном патенте, разработаны для имитации связывания ванкомицина с его мишенью *in vivo*, и авторы изобретения считали, что это предотвращало инактивацию ванкомицина путем блокирования образования изоаспартата из остатка аспарагина остова ванкомицина. Однако стабильность ванкомицина в растворе измеряли только вплоть до 66 ч при комнатной температуре и при 80°C.

В WO 9719690 раскрыты стабильные растворы ванкомицин HCl, содержащие 0,5-30% об./об. этанола. Данные растворы заявляются как особенно полезные для хранения в жидком состоянии, не требуя ни замораживания, ни лиофилизации для поддержания стабильности.

В JP 11080021 упоминались инъекционные растворы ванкомицина, демонстрирующие стабильность при хранении, содержащие воду, ванкомицин и 0,1-10 мас.% аминокислот (т.е. глицина), для ингибирования образования окрашивания.

В US 8778873 раскрыто исследование стабильности для комбинации цефтриазона и ванкомицина при pH 8,8. L-аргинин, L-лизин и L-гистидин заявляются как "агент совместимости/стабилизации".

В WO 2014026052 раскрыто то, что смесь D-АА усиливала эффект рифампина, клиндамицина и ванкомицина, приводя к значительным уменьшениям бактериальных CFU (колониеобразующие единицы) в пределах биопленок.

В US 20140260098 A1 упомянуто то, что в раствор ванкомицина гидрохлорида добавляются стабилизаторы и/или солюбилизаторы для получения раствора смеси ванкомицина гидрохлорида и эксципиентов. Стабилизаторы могут содержать сахараиды и/или полиолы. Наилучшую стабильность продукта имеет композиция с трегалозой и Tween.

В WO 2014085526 раскрыты стабилизированные композиции ванкомицина на основе липида, в которых аминокислоты или их производные стабилизируют ванкомицин.

Несколько групп исследовали взаимодействия ванкомицина и родственных гликопептидных антибиотиков с некоторыми лигандами для того, чтобы лучше понять взаимодействия с молекулярными мишенями антибиотика *in vivo*.

Например, McPhail и Cooper, J. Chem. Soc, Faraday Trans., том 93, № 13, 1997, сравнивали термодинамику диссоциации димеров ванкомицина и ристоцетина в присутствии и в отсутствие лигандов со слабым связыванием (ацетат, N-ацетил-D-Ala) и сильным связыванием (N α ,N ϵ -диацетил-Lys-D-Ala-D-Ala) в интервале условий.

Loll et al., Chemistry and Biology, том 5, № 5, 1998 раскрыли кристаллическую структуру ванкомицина в комплексе с N-ацетил-D-аланином (AcDA), которая демонстрирует то, что ванкомицин образует опосредованные лигандом димеры голова-к-голове, а также независимые от лиганда димеры хвост-к-хвосту, ранее наблюдаемые посредством ядерного магнитного резонанса.

Loll et al., Journal of Medicinal Chemistry, 1999, том 42, № 22 4715, 1999 показали то, как N-ацетил-D-аланин и N-ацетилглицин связываются с ванкомицином.

Кроме того, другие группы исследовали взаимодействие пептида и лигандов в виде одной аминокислоты с ванкомицином в показателях молекулярной жесткости и конформационных изменений, индуцированных в ванкомицине такими взаимодействиями связывания. Данные группы показали то, что пеп-

тидные лиганды взаимодействуют с молекулярным остовом ванкомицина и родственных гликопептидных антибиотиков во многих местах, тогда как лиганды в виде одной аминокислоты, такие как N-ацетил-D-аланин, взаимодействуют более ограниченным образом. См., например, 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 и Rao J et al. (1999), Chem. & Biol. 6: 353-359. Harris CM et al. свидетельствуют о том, что относительная структурная жесткость, передаваемая молекуле ванкомицина при связывании с ди- и трипептидами в растворе, блокировала реорганизацию аспарагина остова ванкомицина до изоаспартата через циклическое имидное промежуточное соединение. Это согласуется с наблюдением авторов изобретения в US4670258, обсуждавшемся выше. Однако, хотя лиганды в виде одиночной аминокислоты, такие как N-ацетил-D-аланин, и могут участвовать в димеризации гликопептидного антибиотика в растворе при определенных условиях, не ясно, что такие лиганды придают аналогичную структурную жесткость в комплексе с антибиотиками, такими как ванкомицин, как это делают ди- и трипептидные лиганды. Кроме того, в данных исследованиях не изучалась или обсуждалась долговременная стабильность ванкомицина и родственных гликопептидных антибиотиков в растворах для фармацевтического применения.

Raverdy et al. (J Antimicrob Chemother 2013; 68: 1179-1182) наблюдали стабильность внутривенного раствора 10 г/л ванкомицина в 5% глюкозе в течение вплоть до 48 ч при условиях, которые имитировали доставку раствора пациенту, и вплоть до 72 ч при 50°C. В данном исследовании также проверяли совместимость данного раствора с разными веществами, совместно вводимыми через Y-соединитель, в течение контактного времени один час при комнатной температуре. Авторы заключили то, что при наблюдаемых условиях и времени ванкомицин был стабильным и что N-ацетилцистеин (используемый в качестве антиоксиданта в случаях интоксикации парацетамолом) и растворы аминокислот (используемые для парентерального питания) не вызывали изменения ванкомицина при совместном введении. Однако условия и компоненты, необходимые для долговременной стабильности растворов ванкомицина не исследовались или обсуждались.

Таким образом, сохраняется потребность в растворах ванкомицина и родственных гликопептидов, которые обладают долговременной стабильностью при условиях нормального применения и хранения, и которые остаются пригодными для введения субъекту на протяжении всего их периода стабильности.

Краткое изложение сущности изобретения

Настоящее изобретение касается стабилизированных фармацевтических композиций, содержащих гликопептидные антибиотики. В предпочтительных воплощениях настоящее изобретение касается стабилизированных фармацевтических композиций, содержащих ванкомицин.

Согласно настоящему изобретению предложены композиции гликопептидного антибиотика, содержащие N-ацетил-D-аминокислоту или N-ацетилглицин.

Согласно настоящему изобретению предложены композиции гликопептидного антибиотика, содержащие N-ацетил-D-аминокислоту или N-ацетилглицин, для применения в качестве лекарственного средства.

Согласно настоящему изобретению предложены композиции гликопептидного антибиотика, содержащие N-ацетил-D-аминокислоту или N-ацетилглицин, для применения в лечении бактериальных инфекций.

Согласно настоящему изобретению предложены композиции гликопептидного антибиотика, содержащие N-ацетил-D-аланин или N-ацетилглицин.

Согласно настоящему изобретению предложены композиции гликопептидного антибиотика, содержащие N-ацетил-D-аланин или N-ацетилглицин, для применения в качестве лекарственного средства.

Согласно настоящему изобретению предложены композиции гликопептидного антибиотика, содержащие N-ацетил-D-аланин или N-ацетилглицин, для применения в лечении бактериальных инфекций.

В одном воплощении настоящего изобретения композиции являются водными.

В одном воплощении настоящего изобретения композиции являются водными и имеют pH примерно 2-7.

В одном воплощении настоящего изобретения композиции являются водными и имеют pH примерно 3-6.

В одном воплощении настоящего изобретения композиции являются водными и имеют pH примерно 4,0-5,5.

В одном воплощении настоящего изобретения композиции являются водными и имеют pH примерно 4,5-5,5.

В одном воплощении настоящего изобретения композиции дополнительно содержат аминокислоту и/или органический растворитель.

В одном воплощении настоящего изобретения композиции дополнительно содержат аминокислоту, выбранную из глицина, аланина, серина, лейцина, валина, лизина, аргинина и орнитина.

В одном воплощении настоящего изобретения композиции дополнительно содержат аминокислоту, выбранную из D-аланина, D-серина, D-лейцина, D-валина, L-лизина, D-лизина, L-орнитина, D-орнитина или L-аргинина.

В одном воплощении настоящего изобретения композиции дополнительно содержат аминокислоту, выбранную из D-серина, D-лейцина, D-валина, L-лизина, D-лизина, L-орнитина, D-орнитина или L-аргинина.

Композиции согласно настоящему изобретению подходят для хранения в жидком состоянии, таким образом, предоставляются флаконы, шприцы и "готовые для применения" в.в. (внутривенные) контейнеры, как известно в данной области, содержащие стабилизированные композиции ванкомицина. При их введении пациентам отсутствует необходимость в стадии растворения лиофилизированного порошка ванкомицина; однако содержимое флаконов и шприцов могло бы быть дополнительно разбавлено до намеченной концентрации перед введением. Подходящие разбавители для растворов по изобретению включают любой известный разбавитель, приемлемый для фармацевтического применения (например, внутривенного введения); например воду, физиологический раствор, 5%-ный раствор декстрозы, раствор Рингера с лактатом или их комбинации.

Согласно настоящему изобретению дополнительно предложен способ стабилизации гликопептидных антибиотиков, который включает добавление N-ацетил-D-аминокислот в раствор, содержащий гликопептидный антибиотик, или добавление гликопептидного антибиотика в раствор, содержащий N-ацетил-D-аминокислоты.

В одном воплощении также добавляется по меньшей мере одна дополнительная аминокислота и/или добавляется по меньшей мере один фармацевтически приемлемый органический растворитель.

Согласно настоящему изобретению предложен способ стабилизации гликопептидного антибиотика, который включает добавление N-ацетил-D-аланина в раствор, содержащий гликопептидный антибиотик, или добавление гликопептидного антибиотика в раствор, содержащий N-ацетил-D-аланин.

В одном воплощении также добавляется по меньшей мере одна дополнительная аминокислота и/или добавляется по меньшей мере один фармацевтически приемлемый органический растворитель.

Согласно настоящему изобретению предложены растворы, содержащие примерно 0,1-1% мас./об. ванкомицина и N-ацетил-D-аланина, где данные растворы имеют рН примерно 4-6.

В одном воплощении растворы дополнительно содержат аминокислоту, выбранную из D-аланина, D-серина, D-лейцина, D-валина, L-лизина, D-лизина, L-орнитина, D-орнитина или L-аргинина.

В другом воплощении растворы дополнительно содержат L-лизин.

В другом воплощении растворы дополнительно содержат L-лизин и имеют рН примерно 4,5-5,5.

В другом воплощении растворы дополнительно содержат L-лизин и имеют рН примерно 4,5-5,5, где молярное отношение гликопептидного антибиотика к L-лизину составляет примерно 1:5-1:30.

В другом воплощении растворы дополнительно содержат L-лизин и имеют рН примерно 4,5-5,5, где молярное отношение гликопептидного антибиотика к N-ацетил-D-аланину составляет примерно 1:5-1:40 и где молярное отношение гликопептидного антибиотика к L-лизину составляет примерно 1:5-1:30.

Согласно настоящему изобретению предложены растворы, содержащие примерно 3-10% мас./об. гликопептидного антибиотика и N-ацетил-D-аланина, где данные растворы имеют рН примерно 4-6.

Согласно настоящему изобретению предложены растворы, содержащие примерно 0,1-1% мас./об. гликопептидного антибиотика и N-ацетил-D-аланина, где данные растворы имеют рН примерно 4-6.

Согласно настоящему изобретению предложены растворы, содержащие примерно 1-10% масс./об. гликопептидного антибиотика и N-ацетил-D-аланина, где данные растворы имеют рН примерно 4-6.

В одном воплощении данные растворы дополнительно содержат аминокислоту, выбранную из D-аланина, D-серина, D-лейцина, D-валина, L-лизина, D-лизина, L-орнитина, D-орнитина или L-аргинина.

В другом воплощении растворы дополнительно содержат L-лизин.

В другом воплощении растворы дополнительно содержат L-лизин и имеют рН примерно 4,5-5,5.

В другом воплощении растворы дополнительно содержат L-лизин и имеют рН примерно 4,5-5,5, где молярное отношение гликопептидного антибиотика к L-лизину составляет примерно 1:0,5-1:4.

В другом воплощении растворы дополнительно содержат L-лизин и имеют рН примерно 4,5-5,5, где молярное отношение гликопептидного антибиотика к N-ацетил-D-аланину составляет примерно 1:1-1:4 и где молярное отношение гликопептидного антибиотика к L-лизину составляет примерно 1:0,5-1:4.

Согласно настоящему изобретению предложены водные растворы, содержащие примерно 0,5% мас./об. гликопептидного антибиотика и L-лизин или N-ацетил-D-аланин в молярном соотношении примерно 1:20:30, где данные растворы имеют рН примерно 4,5-5,5.

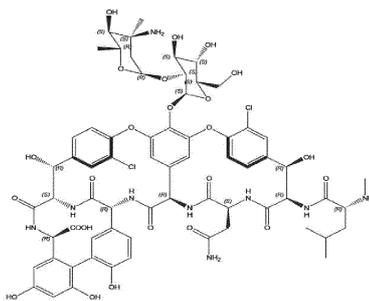
Согласно настоящему изобретению предложены водные растворы, содержащие примерно 5% мас./об. гликопептидного антибиотика и L-лизин или N-ацетил-D-аланин в молярном соотношении примерно 1:2:2, где данные растворы имеют рН примерно 4,5-5,5.

Краткое описание графических материалов

Чертеж является представлением молекулярных структур ванкомицина, тейкопланина, телаванцина, далбаванцина и ориванцина, как раскрыто Kang и Park, Journal of Bacteriology and Virology 2015, том 45, № 2, стр. 67-78.

Подробное описание изобретения

Ванкомицин представляет собой трициклический гликопептидный антибиотик. Его структура представлена в формуле 1. Его чистоту в композиции можно оценивать по содержанию ванкомицина Б.



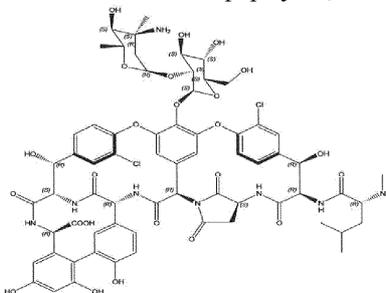
Формула 1.

Термин "ванкомицин" в том виде, как он используется в данном документе, означает соединение, представленное в формуле 1, и также его фармацевтически приемлемые соли, например ванкомицина гидрохлорид.

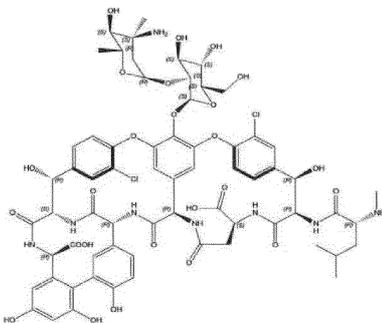
Подразумевается то, что водные композиции, содержащие "ванкомицин HCl", охватывают, но подразумевается, что они не ограничиваются растворами, полученными путем растворения ванкомицина HCl или путем добавления эквимольных количеств HCl к основанию ванкомицина.

Ванкомицин деградирует до следующих главных деградационных примесей: DAMS (дес-(амидо)-сукцинимидованкомицин Б), который затем превращается до минорного/мажорного дес-(амидо)-изоаспартат-ванкомицина Б (CDP1-m/M). Примеси минорного/мажорного дес-(амидо)-изоаспартат-ванкомицина Б количественно измеряются в виде одной примеси, названной CDP1.

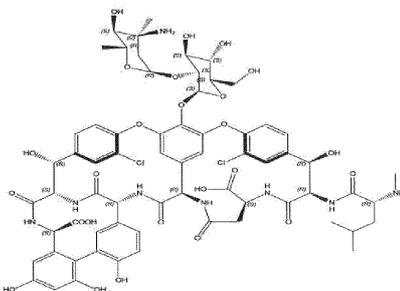
Структуры данных двух примесей показаны ниже в виде формул 2, 3а и 3б.



Формула 2. DAMS (дес-(амидо)-сукцинимидо-ванкомицин Б)



Формула 3а. Минорный CDP1



Формула 3б. Мажорный CDP1

Другие гликопептидные антибиотики, которые являются родственными ванкомицину, также находятся в пределах объема изобретения. Термин "гликопептидный антибиотик" в том виде, как он исполь-

зуются в данном документе, означает молекулы, которые содержат гептапептидную структуру, придающую специфическую аффинность D-аланил-D-аланиновому концу пептидогликанового пентапептида, включая, например, ванкомицин, телаванцин, оритаванцин, тейкопланин и далбаванцин (см. Parenti & Cavalleri, Journal of Antibiotics, декабрь 1989, стр. 1882). Структуры для некоторых из данных молекул, которые адаптированы из Kang и Park, Journal of Bacteriology and Virology, 2015, том 45, № 2, стр. 67-78, показаны на фиг. 1.

"Композиция" представляет собой любую смесь, содержащую более, чем одно соединение, например, смесь из двух активных ингредиентов или смесь активного фармацевтического ингредиента и одного или более чем одного фармацевтического эксципиента. "Композиции" согласно настоящему изобретению включают нерасфасованные растворы, растворы, полученные растворением лиофилизированного порошка, и фармацевтические растворы, но не ограничиваются ими.

"Фармацевтическая композиция" представляет собой любую композицию, подходящую и предназначенную для применения *in vivo*, например, введения пациенту или субъекту. Термины "пациент" и "субъект" в том виде, как они используются в данном документе, являются взаимозаменяемыми и относятся к любому человеческому или животному индивиду, который получает композицию по изобретению.

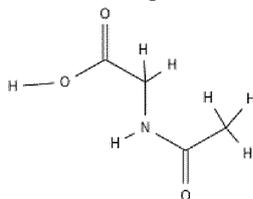
"Водная фармацевтическая композиция" представляет собой раствор, подходящий и предназначенный для применения *in vivo*, например, введения пациенту, либо непосредственно, либо после разведения подходящим разбавителем.

Термин "аминокислота" означает любую аминокислоту, включая 20 аминокислот, встречающихся в природе в пептидах и в D-, и в L-форме, и также подразумевается, что он охватывает их любую соль, особенно фармацевтически приемлемые соли, но не ограничивается ими. Например, термин "аминокислота" включает аланин, аргинин, аспарагин, аспарагиновую кислоту, цистеин, глутаминовую кислоту, глутамин, глицин, гистидин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, фенилаланин, пролин, серин, треонин, триптофан, тирозин, валин и орнитин, и их любые конформации.

Таким образом, термин "аминокислота" включает L-аланин, L-аргинин, L-аспарагин, L-аспарагиновую кислоту, L-цистеин, L-глутаминовую кислоту, L-глутамин, L-гистидин, L-изолейцин, L-лейцин, L-лизин, L-метионин, L-фенилаланин, L-пролин, L-серин, L-треонин, L-триптофан, L-тирозин, L-валин и L-орнитин.

Таким образом, включенными являются D-аланин, D-аргинин, D-аспарагин, D-аспарагиновая кислота, D-цистеин, D-глутаминовая кислота, D-глутамин, D-гистидин, D-изолейцин, D-лейцин, D-лизин, D-метионин, D-фенилаланин, D-пролин, D-серин, D-треонин, D-триптофан, D-тирозин, D-валин и D-орнитин.

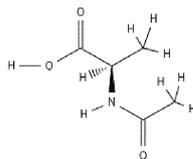
"N-ацетилглицин" представляет собой соединение, представленное следующей структурой:



или соединение, указанное регистрационным номером CAS 543-24-8.

Оно может существовать в виде кислоты или в депротонированной форме. Также подразумевается то, что термин "N-ацетилглицин" охватывает любую его соль, особенно фармацевтически приемлемые соли.

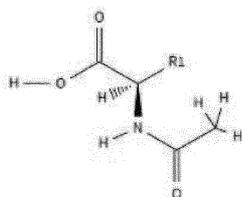
"N-ацетил-D-аланин" представляет собой соединение, которое могло бы быть представлено следующей структурой:



или соединение, указанное регистрационным номером CAS: 19436-52-3.

Оно может существовать в виде кислоты или в депротонированной форме. Также подразумевается то, что термин "N-ацетил-D-аланин" охватывает любую его соль, особенно фармацевтически приемлемые соли.

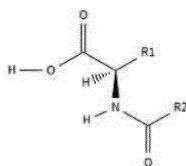
"N-ацетил-D-аминокислоты" представляют собой соединения, представленные следующей структурой:



Формула 4

в которой R1 представляет собой боковую цепь ос-аминокислот. Примеры таких боковых цепей включают CH_3 , $-\text{CH}_2\text{OH}$ и $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, которые представляют собой боковые цепи аланина, серина и валина соответственно. Также подразумевается то, что термин "N-ацетил-D-аминокислоты" охватывает любые их соли, особенно фармацевтически приемлемые соли.

"N-модифицированные-D-аминокислоты" представляют собой соединения, представленные следующей структурой:



Формула 5

в которой R1 выбран из $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,
и R2 выбран из $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$.

Подразумевается то, что термин "N-модифицированные-D-аминокислоты" охватывает их соли (включая фармацевтически приемлемые соли).

"рН" представляет собой традиционную единицу измерения активности ионов водорода в растворе при 25°C , если не определена другая температура.

Подразумевается то, что "рН 3-6" включает любое значение рН от 3-6, включая рН 3 и включая рН 6, и любое значение рН от 3 до 6.

Подразумевается то, что "рН 4-5,5" включает любое значение рН от 4-5,5, включая рН 4 и включая рН 5,5, и любое значение рН от 4 до 5,5.

На рН композиций ванкомицина согласно настоящему изобретению влияет концентрация каждого из ингредиентов. рН растворов ванкомицина согласно настоящему изобретению можно корректировать любым подходящим способом, например, посредством добавления водных растворов соляной кислоты или водных растворов гидроксида натрия. Такие растворы могут быть разбавленными или концентрированными. Таким образом, подходящие агенты, корректирующие рН, включают 0,01 М HCl, 0,1 М HCl, 1 М HCl, 2 М HCl, 3 М HCl, 4 М HCl, 5 М HCl, 6 М HCl, 0,01 М NaOH, 0,1 М NaOH, 1 М NaOH, 2 М NaOH, 3 М NaOH, 4 М NaOH, 5 М NaOH и 6 М NaOH, но не ограничиваются ими. Таким образом, подходящие агенты, корректирующие рН, включают 0,01-6 М HCl и 0,01-6 М NaOH, но не ограничиваются ими.

Термин "ультрачистая вода" означает, по существу, чистую воду, например воду, очищенную перегонкой или способом очистки, который является эквивалентным или превосходящим перегонку в удалении химических веществ.

Термин "водная композиция" означает любой раствор, в котором вода представляет собой главный растворитель (равный или превышающий 50% об./об.). Водные растворы включают растворы, содержащие примерно 50, 60, 70, 80, 85, 90, 95, 98 или 99% об./об. воды, но не ограничиваются ими. Водные растворы могут содержать фармацевтически приемлемый органический растворитель, подобный этанолу, полиэтиленгликолям (ПЭГ 200, ПЭГ 300, ПЭГ 400, ПЭГ 600, ПЭГ 4000 и т.д.). Водные растворы могут содержать примерно 50% об./об. или менее фармацевтически приемлемого органического растворителя, подобного этанолу, ПЭГ 300, ПЭГ 400 и т.д.

"Нерасфасованный раствор" представляет собой любой раствор, подходящий для лиофилизации или для заполнения во флаконы, шприцы или инфузионные контейнеры (например, бутылки или в.в. мешки).

Композиции гликопептидного антибиотика согласно настоящему изобретению, таким образом, могут находиться в жидком состоянии; например, водные растворы с водой в качестве единственного растворителя, или водные растворы, дополнительно содержащие органический растворитель (например, добавление примерно 2-50% об./об. органического растворителя, добавление примерно 2-40% об./об. органического растворителя, примерно 5-40% об./об. органического растворителя, примерно 10-30% об./об. органического растворителя и т.д.).

Подходящие органические растворители для стабилизированных композиций гликопептидного антибиотика согласно настоящему изобретению включают любой фармацевтически приемлемый растворитель, способный увеличивать растворимость аминокислот в растворе гликопептидного антибиотика. Они включают этанол и полиэтиленгликоли (ПЭГ 200, ПЭГ 300, ПЭГ 400, ПЭГ 600, ПЭГ 4000 и т.д.), но не

ограничиваются ими.

Согласно предпочтительному воплощению настоящего изобретения растворы гликопептидного антибиотика содержат примерно 5-30% об./об. этанола. Согласно другому предпочтительному воплощению настоящего изобретения растворы гликопептидного антибиотика содержат примерно 10% об./об. этанола.

Согласно другому предпочтительному воплощению настоящего изобретения растворы гликопептидного антибиотика содержат примерно 50-60% об./об. полиэтиленгликоля. Согласно предпочтительному воплощению настоящего изобретения растворы гликопептидного антибиотика содержат примерно 50-60% об./об. ПЭГ 400. Согласно предпочтительному воплощению настоящего изобретения растворы гликопептидного антибиотика содержат примерно 50-60% об./об. ПЭГ 300. Согласно предпочтительному воплощению настоящего изобретения растворы гликопептидного антибиотика содержат примерно 55% об./об. ПЭГ 400.

В предпочтительном воплощении растворы по изобретению содержат ванкомицин.

Согласно настоящему изобретению, таким образом, предложены стабильные или стабилизированные растворы гликопептидного антибиотика, например растворы ванкомицина. Стабильность раствора гликопептидного антибиотика согласно изобретению может быть определена посредством измерения количества гликопептидного антибиотика, например, ванкомицина, остающегося в растворе по изобретению после заданного периода времени, предпочтительно выраженного в виде процентной доли, например, в виде процентной доли площади пика хроматограммы, как более подробно описано ниже. Например, стабильный или стабилизированный раствор согласно изобретению может представлять собой раствор, который содержит по меньшей мере примерно 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 99,5 или 100% гликопептидного антибиотика, например ванкомицина, остающегося после заданного периода времени.

Например, заданный период времени мог составлять 18 месяцев с даты изготовления. Заданное количество антибиотика или заданная чистота антибиотика могли бы быть любым значением, требующимся согласно фармацевтическим руководствам или фармацевтическим надзорным органам, подобным данной хроматографической чистоте активного ингредиента, измеренной согласно Европейской фармакопее или USP (Фармакопея США).

В качестве альтернативы, количество гликопептидного антибиотика к продуктам распада гликопептидного антибиотика, например, ванкомицина к продуктам распада ванкомицина, в растворе после заданного периода времени может быть отнесено друг к другу для выражения стабильности раствора, предпочтительно в виде процентной доли остающегося гликопептидного антибиотика или образующихся примесей гликопептидного антибиотика. Например, стабильный или стабилизированный раствор согласно изобретению может представлять собой раствор, который содержит по меньшей мере примерно 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 99,5 или 100% гликопептидного антибиотика, например ванкомицина, остающегося после заданного периода времени.

Стабильность по настоящему изобретению также можно выражать в виде количества гликопептидного антибиотика, например, ванкомицина, примесей, присутствующих после заданного периода времени. Например, стабильный или стабилизированный раствор согласно изобретению может представлять собой раствор, который имеет не более чем примерно 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 или 0,5% примесей, присутствующих после заданного периода времени.

Нет необходимости измерять все типы присутствующих продуктов распада гликопептидного антибиотика, например, присутствующих продуктов распада ванкомицина. Следовательно, в настоящем изобретении в типичном воплощении рассматривается то, что стабильность настоящих растворов может быть определена посредством измерения количества DAMS (формула 2) в образце после заданного периода времени и выражения данной стабильности, например, в виде процентной доли остающегося ванкомицина или присутствующего DAMS. Подобным образом, в настоящем изобретении рассматривается то, что стабильность настоящих растворов можно определять посредством измерения количества CDP1-m/M (формулы 3a и 3b) в образце после заданного периода времени и выражения данной стабильности, например, в виде процентной доли остающегося ванкомицина или присутствующих DAMS и/или CDP1-m/M. Концентрацию гликопептидного антибиотика или примесей гликопептидного антибиотика, например, ванкомицина или примесей ванкомицина, в настоящих растворах можно измерять любыми подходящими методиками и выражать любыми удобными единицами (т.е. процентной долей площади пика на хроматограмме, миллимолями и т.д.). Специалист в данной области легко понял бы то, что существуют другие способы определения процентной доли гликопептида или продуктов распада гликопептида, например, ванкомицина или продуктов распада ванкомицина, в растворах по изобретению после заданного периода времени.

Стабильность настоящих растворов также может быть выражена в показателях, отличных от процентной доли гликопептидного антибиотика или продуктов распада гликопептидного антибиотика, например, остающегося ванкомицина или продуктов распада ванкомицина в растворе после заданного момента времени. Стабильность также может быть выражена в показателях концентрации или абсолютного количества либо гликопептидного антибиотика (например, такого как ванкомицин Б), либо любого гли-

копепидного антибиотика, например, ванкомицина, продукта распада или комбинации продуктов распада.

Стабильность также может быть представлена в виде чистоты активных ингредиентов в растворе по изобретению. Например, если раствор исходно содержит гликопептидный антибиотик с определенной чистотой, стабильность раствора будет отражаться снижением хроматографической чистоты гликопептидного антибиотика с течением времени. Стабильный раствор содержал бы гликопептидный антибиотик с определенной хроматографической чистотой после заданного периода времени. В табл. 1 исходная хроматографическая чистота ванкомицина составляет приблизительно 96% и снижается до приблизительно 87% во время хранения в течение 4 недель при 25°C в растворах, которые не являются стабилизированными.

Подходящие методики для измерения концентрации гликопептидного антибиотика, например, ванкомицина (обычно измеряемого в виде ванкомицина Б), или продуктов распада гликопептидного антибиотика, например, ванкомицина, в настоящих растворах известны в данной области и включают ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография) и другие способы жидкостной хроматографии, такие как раскрытые в Фармакопее Соединенных Штатов -Национальном формуляре для ванкомицина гидрохлорида (USP 36 - NF 31), раскрытие которых включено в данный документ посредством ссылки. Предпочтительный способ измерения концентрации гликопептидных антибиотиков и продуктов распада гликопептидных антибиотиков, таких как ванкомицин и/или продукты распада ванкомицина, показан в Примерах ниже и раскрыт в Европейской фармакопее, страницы 3525-3527, раскрытие которого включено в данный документ посредством ссылки.

Стабильность настоящих растворов также можно измерять тестированием активности гликопептидного антибиотика в растворе в конце заданного периода времени. Например, можно измерять и можно сравнивать способность раствора ингибировать рост бактерий, например, по отношению к активности части раствора, протестированной в начале заданного периода времени. В качестве альтернативы, активность гликопептидного антибиотика раствора по изобретению после заданного периода времени можно сравнивать с активностью свежеприготовленного, идентичного раствора или контрольного раствора гликопептидного антибиотика. В предпочтительном воплощении настоящие растворы содержат ванкомицин. Подходящие способы определения активности ванкомицина в растворах по изобретению включают тесты для определения минимальной ингибирующей концентрации ванкомицина в растворе по изобретению относительно стандартных опытных организмов, таких как *Staphylococcus aureus*. Предпочтительный способ определения активности ванкомицина в настоящих растворах показан в примере 5 ниже.

Согласно настоящему изобретению предложены стабильные или стабилизированные растворы гликопептидного антибиотика, которые можно транспортировать, хранить и использовать без специальных условий (т.е. охлаждения) в том виде, в котором они приготовлены, в течение вплоть до двух лет с момента производства. Стабильный или стабилизированный раствор по изобретению в том виде, в котором данный термин используется в настоящем документе, может представлять собой раствор, который является стабильным или стабилизированным (как обсуждалось выше) в жидком состоянии в течение от примерно одной недели до 24 месяцев. Например, стабильный или стабилизированный раствор по изобретению может представлять собой раствор, который является стабильным или стабилизированным (как обсуждалось выше) в жидком состоянии в течение по меньшей мере примерно одной недели, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель или 12 недель. Например, стабильный или стабилизированный раствор по изобретению может представлять собой раствор, который является стабильным или стабилизированным (как обсуждалось выше) в жидком состоянии в течение по меньшей мере вплоть до примерно 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 21, 22, 23 или 24 месяцев при нормальных условиях транспортировки и хранения, т.е. при температурах примерно 25°C. В одном воплощении растворы по изобретению являются стабильными или стабилизированными в течение примерно 17, 18, 21 или 24 месяцев при примерно 25°C.

Стабильные или стабилизированные растворы по изобретению подходят для введения субъекту в любое время на протяжении их периода стабильности (например, в течение от примерно одной недели до 24 месяцев). Подходящий для введения субъекту означает то, что стабильный или стабилизированный раствор по изобретению содержит достаточно гликопептидного антибиотика, например, ванкомицина, и в достаточной степени лишен примесей (включающих продукты распада гликопептидного антибиотика), что данный раствор будет давать желательный терапевтический эффект для субъекта. Таким образом, согласно изобретению предложен способ лечения бактериальной инфекции у субъекта, включающий введение субъекту раствора по изобретению таким образом, что доставляется терапевтически эффективное количество гликопептидного антибиотика. В предпочтительном воплощении доставляется терапевтически эффективное количество ванкомицина.

"Терапевтически эффективное количество гликопептидного антибиотика" в том виде, в котором в данном документе используется данная фраза, представляет собой количество, которое является достаточным для лечения бактериальной инфекции субъекта. Бактериальная инфекция лечится, когда один или более чем один симптом данной инфекции остается, по существу, таким же, ослабевает в любой сте-

пени или его проявление предупреждается. Лечение бактериальной инфекции также включает демонстрацию бактерицидных или бактериостатических эффектов. Квалифицированный практикующий врач способен оценить, лечится ли бактериальная инфекция при введении растворов по изобретению.

Способ лечения согласно изобретению также включает доставку субъекту гликопептидного антибиотика таким образом, что удовлетворяются определенные фармакокинетические параметры. Например, при доставке внутривенной инфузией растворы по изобретению могут давать фармакокинетические параметры, описанные в табл. 2 Van Vambeke, F (2006), *Curr. Opin. Invest. Drugs* 7(8): 740-749, раскрытие которой включено в данный документ посредством ссылки. В предпочтительном воплощении растворы по изобретению, содержащие ванкомицин, при доставке посредством внутривенной инфузии, могут давать фармакокинетические параметры, описанные во вкладыше в упаковке ванкомицина HCl для инъекции от Hospira, включенном в данный документ посредством ссылки. Таким образом, внутривенная доставка растворов по изобретению субъекту может давать среднюю концентрацию в плазме 63 мкг/мл немедленно после инфузии 1 г ванкомицина (15 мг/кг) в течение 60 мин. Многократное дозирование 500 мг ванкомицина, инфундируемого в течение 30 мин, может давать среднюю концентрацию в плазме примерно 49 мкг/мл при завершении инфузии, средние концентрации в плазме примерно 19 мкг/мл через 2 ч после инфузии и средние концентрации в плазме примерно 10 мкг/мл через 6 ч после инфузии.

Понятно, что растворы по изобретению могут быть приготовлены и доставлены любым подходящим способом, как хорошо известно в данной области. Например, настоящие растворы могут вводиться парентерально; например посредством внутривенной инфузии. Настоящие растворы также могут вводиться энтерально, например, перорально.

Композиции гликопептидного антибиотика в жидком состоянии согласно настоящему изобретению включают любую фармацевтически приемлемую концентрацию гликопептидного антибиотика, например, ванкомицина. Дополнительно включена любая концентрация гликопептидного антибиотика, которая при разбавлении подходящим разбавителем будет давать фармацевтически приемлемую концентрацию. Например, концентрация гликопептидного антибиотика, например, ванкомицина, в растворах согласно настоящему изобретению включает примерно 0,1-20% мас./об., 0,5-20% мас./об., 3-15% мас./об., 5-15% мас./об. или 3-10% мас./об. Предпочтительная концентрация гликопептидного антибиотика, например ванкомицина, в растворах согласно настоящему изобретению включает примерно 0,5-15% мас./об. Даже более предпочтительная концентрация гликопептидного антибиотика, например в растворах согласно настоящему изобретению включает примерно 0,5-10% мас./об. Также предпочтительными являются растворы, содержащие примерно 0,5% мас./об., примерно 5% мас./об. или примерно 10% мас./об. гликопептидного антибиотика, например ванкомицина.

Согласно настоящему изобретению подходящее молярное отношение N-ацетилированной-D-аминокислоты к гликопептидному антибиотику, например, ванкомицину, составляет примерно от 0,5:1 до 40:1. Согласно настоящему изобретению предпочтительное молярное отношение N-ацетилированной-D-аминокислоты к гликопептидному антибиотику, например, ванкомицину, составляет примерно от 1:1 до 20:1. Согласно настоящему изобретению предпочтительное молярное отношение N-ацетилированной-D-аминокислоты к гликопептидному антибиотику, например, ванкомицину, составляет примерно от 1:1 до 30:1.

Согласно настоящему изобретению подходящее молярное отношение N-ацетил-D-аланина к гликопептидному антибиотику, например, ванкомицину, составляет примерно от 0,5:1 до 40:1. Согласно настоящему изобретению предпочтительное молярное отношение N-ацетил-D-аланина к гликопептидному антибиотику, например, ванкомицину, составляет примерно от 1:1 до 20:1. Согласно настоящему изобретению предпочтительное молярное отношение N-ацетил-D-аланина к гликопептидному антибиотику, например, ванкомицину, составляет примерно от 1:1 до 30:1.

Согласно настоящему изобретению подходящее молярное отношение N-ацетил-D-аланина к гликопептидному антибиотику, например, ванкомицину, составляет примерно от 5:1 до 40:1 для раствора, содержащего примерно 0,5% мас./об. гликопептидного антибиотика. Согласно настоящему изобретению предпочтительное молярное отношение N-ацетил-D-аланина к гликопептидному антибиотику, например, ванкомицину, составляет примерно 30:1 для раствора, содержащего примерно 0,5% мас./об. гликопептидного антибиотика.

Согласно настоящему изобретению подходящее молярное отношение N-ацетил-D-аланина к гликопептидному антибиотику, например, ванкомицину, составляет примерно от 0,1:1 до 10:1 для раствора, содержащего примерно 5% мас./об. гликопептидного антибиотика. Согласно настоящему изобретению предпочтительное молярное отношение N-ацетил-D-аланина к гликопептидному антибиотику, например, ванкомицину, составляет примерно 2:1 для раствора, содержащего примерно 5% мас./об. гликопептидного антибиотика.

Согласно настоящему изобретению подходящее молярное отношение N-ацетилглицина к гликопептидному антибиотику, например, ванкомицину, составляет примерно от 0,5:1 до 40:1. Согласно настоящему изобретению предпочтительное молярное отношение N-ацетилглицина к гликопептидному антибиотику, например, ванкомицину, составляет примерно от 1:1 до 30:1. Согласно настоящему изобретению предпочтительное молярное отношение N-ацетилглицина к гликопептидному антибиотику, напри-

мер ванкомицину, составляет примерно от 1:1 до 20:1.

Согласно настоящему изобретению подходящее молярное отношение аминокислоты к гликопептидному антибиотику, например ванкомицину, составляет примерно от 0,5:1 до 40:1. Согласно настоящему изобретению предпочтительное молярное отношение аминокислоты к гликопептидному антибиотику, например, ванкомицину, составляет примерно от 1:1 до 30:1. Согласно настоящему изобретению предпочтительное молярное отношение аминокислоты к гликопептидному антибиотику, например, ванкомицину, составляет примерно от 1:1 до 20:1.

"Подходящее молярное отношение" в том виде, в котором данная фраза используется в данном документе, представляет собой молярное отношение эксципиента к гликопептидному антибиотику, например, ванкомицину, в растворах по изобретению, которое обеспечивает образование стабильного или стабилизированного раствора по изобретению, как определено в данном документе, и включает молярные отношения, описанные в приведенных выше абзацах.

Стабильные или стабилизированные композиции гликопептидного антибиотика согласно настоящему изобретению возможно включают аминокислоту. В предпочтительном воплощении стабильные или стабилизированные композиции гликопептидного антибиотика согласно настоящему изобретению содержат ванкомицин и, возможно, включают аминокислоту.

Предпочтительные аминокислоты включают аланин, серин, лейцин, валин, лизин, аргинин и орнитин. Наиболее предпочтительные аминокислоты включают D-аланин, D-серин, D-лейцин, D-валин, L-лизин, D-лизин, L-орнитин, D-орнитин или L-аргинин.

Аминокислоты могут быть добавлены в композиции в форме фармацевтически приемлемых солей. Например, L-лизин может быть добавлен в композиции в форме хлоридной соли - L-лизина гидрохлорида. L-лизин также может быть добавлен в композиции в форме ацетатной соли - L-лизина ацетата.

Наиболее предпочтительные N-ацетилированные аминокислотные производные включают N-ацетилглицин и N-ацетил-D-аланин.

Среди многих композиций, предложенных согласно настоящему изобретению, также включенными являются следующие:

Водные фармацевтические композиции, содержащие примерно 0,5-15% масс./об. гликопептидного антибиотика и N-ацетил-D-аланина в молярном отношении примерно 1:0,5-1:20, имеющие pH примерно 3-6, дополнительно содержащие аминокислоту.

Водные фармацевтические композиции, содержащие примерно 0,5-15% масс./об. гликопептидного антибиотика и N-ацетил-D-аланина в молярном отношении примерно 1:1-1:20, имеющие pH примерно 3-6, дополнительно содержащие аминокислоту.

Водные фармацевтические композиции, содержащие примерно 0,5-15% масс./об. гликопептидного антибиотика и N-ацетил-D-аланина в молярном отношении примерно 1:1-1:30, имеющие pH примерно 3-6, дополнительно содержащие аминокислоту.

Водные фармацевтические композиции, содержащие примерно 0,5-15% масс./об. гликопептидного антибиотика и N-ацетил-D-аланина в молярном отношении примерно 1:1-1:40, имеющие pH примерно 3-6, дополнительно содержащие аминокислоту.

Водные фармацевтические композиции, содержащие 0,5-15% мас./об. гликопептидного антибиотика и N-ацетил-D-аланина в молярном отношении примерно 1:1-1:20, имеющие pH примерно 3-6, дополнительно содержащие аминокислоту, выбранную из серина, лейцина, валина, лизина, аргинина и орнитина.

Водные фармацевтические композиции, содержащие примерно 0,5-15% мас./об. гликопептидного антибиотика и N-ацетил-D-аланина в молярном отношении примерно 1:1-1:30, имеющие pH примерно 3-6, дополнительно содержащие аминокислоту, выбранную из серина, лейцина, валина, лизина, аргинина и орнитина.

Водные фармацевтические композиции, содержащие примерно 0,5-15% мас./об. гликопептидного антибиотика и N-ацетил-D-аланина в молярном отношении примерно 1:1-1:40, имеющие pH 3-6, дополнительно содержащие аминокислоту, выбранную из серина, лейцина, валина, лизина, аргинина и орнитина.

Водные фармацевтические композиции, содержащие примерно 0,5-15% мас./об. гликопептидного антибиотика и N-ацетил-D-аланина в молярном отношении примерно 1:1-1:20, имеющие pH примерно 3-6, дополнительно содержащие аминокислоту, выбранную из D-серина, D-лейцина, D-валина, L-лизина, D-лизина, L-аргинина, D-орнитина или L-орнитина.

Водные фармацевтические композиции, содержащие примерно 0,5-15% мас./об. гликопептидного антибиотика и N-ацетил-D-аланина в молярном отношении примерно 1:1-1:30, имеющие pH примерно 3-6, дополнительно содержащие аминокислоту, выбранную из D-серина, D-лейцина, D-валина, L-лизина, D-лизина, L-аргинина, D-орнитина или L-орнитина.

Водные фармацевтические композиции, содержащие примерно 0,5-15% мас./об. гликопептидного антибиотика и N-ацетил-D-аланина в молярном отношении примерно 1:1-1:40, имеющие pH примерно 3-6, дополнительно содержащие аминокислоту, выбранную из D-серина, D-лейцина, D-валина, L-лизина, D-лизина, L-аргинина, D-орнитина или L-орнитина.

ном отношении примерно 1:2 и дополнительно примерно 55% об./об. ПЭГ 400 и воду q.s.

Согласно изобретению также предложены способы стабилизации гликопептидного антибиотика, например ванкомицина, в фармацевтическом растворе по изобретению, включающие смешивание N-ацетил-D-аланина или N-ацетилглицина и ванкомицина. Порядок, в котором смешиваются данные компоненты, не является критически важным. Таким образом, N-ацетил-D-аланин или N-ацетилглицин могут быть добавлены в раствор, содержащий гликопептидный антибиотик, или гликопептидный антибиотик может быть добавлен в раствор, содержащий N-ацетил-D-аланин или N-ацетилглицин. В предпочтительном воплощении N-ацетил-D-аланин добавляется в раствор, содержащий гликопептидный антибиотик, или гликопептидный антибиотик добавляется в раствор, содержащий N-ацетил-D-аланин. Согласно изобретению также предложены способы изготовления стабильного водного гликопептидного антибиотика, например, ванкомицина, фармацевтического раствора, включающие стадии смешивания гликопептидного антибиотика и эксципиента, выбранного из N-ацетил-D-аланина или N-ацетилглицина. Опять-таки, порядок, в котором смешиваются данные компоненты, не является критически важным. В предпочтительном воплощении компоненты смешиваются в порядке: основание ванкомицина плюс разбавленная HCl в стехиометрическом количестве плюс N-ацетил-D-аланин, поскольку это приводит к полному превращению основания ванкомицина до ванкомицина гидрохлорида. Неограничивающие типичные способы стабилизации ванкомицина или изготовления растворов согласно изобретению демонстрируются в примерах, приведенных ниже.

Растворы, стабилизированные или изготовленные согласно способам по изобретению, можно делать подходящими для применения у человеческих или животных субъектов посредством методик, известных в данной области, например, посредством стерилизации раствора любыми подходящими способами и упаковки растворов в запечатанные контейнеры, из которых раствор можно позднее дозировать субъекту.

Согласно изобретению дополнительно предложены наборы, содержащие растворы по изобретению. Данные наборы могут содержать один или более чем один контейнер, содержащий растворы по изобретению, предпочтительно готовые к применению в лечении бактериальной инфекции у субъекта. Однако также рассматривается то, что растворы в одном или более чем одном контейнере могут быть разбавлены фармацевтически приемлемым разбавителем перед введением субъекту. Данные наборы могут дополнительно содержать вещества, одно или более чем одно устройство, или один или более чем один прибор для дозирования или доставки растворов по изобретению субъекту, или для разбавления настоящих растворов. Наборы могут дополнительно содержать инструкции для хранения и/или применения растворов по изобретению.

Данное изобретение иллюстрируется следующими неограничивающими примерами.

Примеры

Оценивали стабилизирующий эффект разных факторов, таких как применения аминокислот в водных композициях ванкомицина, концентрации ванкомицина и pH водной фармацевтической композиции, молярного отношения ванкомицина к аминокислотам и применения органических растворителей (таких как этанол, ПЭГ 300 и ПЭГ 400) при стандартизированных условиях тестирования стабильности.

Общие методики

Все композиции, представленные ниже в примерах, готовили с использованием исходного объема ультрачистой воды, равного примерно 50-80% конечного объема партии. Представленные водные композиции ванкомицина содержали 0,5-10% (мас./об.) ванкомицина.

Некоторые водные фармацевтические композиции содержали агент, корректирующий pH. При необходимости, pH корректировали с использованием разбавленных растворов HCl и/или NaOH.

"Базовые композиции ванкомицина" (5 и 10% ванкомицина, мас./об.) и композиции без N-ацетил-D-аланина или N-ацетилглицина демонстрируются для сравнительных целей. Все растворы тестировали с использованием сертифицированных способов ВЭЖХ, способных количественно измерять чистоту ванкомицина (содержание ванкомицина Б) и две главные образующиеся в результате деградации примеси - DAMS и CDP1. Растворы анализировали немедленно после приготовления (начало анализа), заполняли ими флаконы, закрывали пробками и хранили в течение 4 недель при 25 плюс/минус 2°C/60 плюс/минус 5% RH (относительная влажность) или 30 плюс/минус 2°C и повторно тестировали после истечения заданного периода времени.

Использованными условиями ВЭЖХ были условия, раскрытые в Европейской фармакопее 8.0, стр. 3525-3527, с использованием приемлемых изменений данных условий, как было бы понятно специалистам в данной области для определенного образца, используя следующие условия:

Жидкостная хроматография ванкомицина Б (2.2.29). Растворы использовали в пределах 4 ч с момента приготовления.

Опытный раствор (а). Растворяют 10,0 мг вещества, подлежащего проверке, в подвижной фазе А и разводят до 5,0 мл подвижной фазой А.

Опытный раствор (б). Разводят 2,0 мл опытного раствора (а) подвижной фазой А до 50,0 мл.

Опытный раствор (в). Разводят 0,5 мл опытного раствора (б) подвижной фазой А до 20,0 мл.

Контрольный раствор. Растворяют содержимое флакона ванкомицина гидрохлорида CRS (сертифици-

цированный контрольный образец) в воде R (чистая для анализа) и разводят тем же самым растворителем для получения раствора, содержащего 0,5 мг/мл. Нагревают при 65°C в течение 24 ч. Дают охладиться.

Колонка:

размер: длина равна 0,25 м, диаметр равен 4,6 мм

неподвижная фаза: октадецилсилилсиликагель для хроматографии R (5 м).

Подвижная фаза:

Подвижная фаза А: к 4 мл триэтиламина R добавляли 1996 мл воды R и доводили до pH 3,2 фосфорной кислотой R; к 920 мл данного раствора добавляли 10 мл тетрагидрофурана R и 70 мл ацетонитрила R;

Подвижная фаза Б: к 4 мл триэтиламина R добавляли 1996 мл воды R и доводили до pH 3,2 фосфорной кислотой R; к 700 мл данного раствора добавляли 10 мл тетрагидрофурана R и 290 мл ацетонитрила R

Время (мин)	Подвижная фаза А (процентов об./об.)	Подвижная фаза Б (процентов об./об.)
0-13	100	0
13-22	100 -> 0	0 -> 100

Скорость тока: 1,0 мл/мин.

Выявление: спектрофотометр при 280 нм.

Инъекция: 20 мкл.

Пригодность системы:

разрешение: минимум 5,0 между 2 основными пиками на хроматограмме, полученной с использованием контрольного раствора;

отношение сигнала к шуму: минимум 5 для основного пика на хроматограмме, полученной с использованием опытного раствора (в);

фактор симметрии: максимум 1,6 для пика, обусловленного ванкомицином, на хроматограмме, полученной с использованием опытного раствора (б).

Рассчитывается процентное содержание ванкомицина Б гидрохлорида с использованием следующего выражения:

$$\frac{(Ab \times 100)}{(Ab + (At/25))}$$

Ab - площадь пика, обусловленного ванкомицином Б, на хроматограмме, полученной с использованием опытного раствора (б);

At - сумма площадей пиков, обусловленных примесями, на хроматограмме, полученной с использованием опытного раствора (а).

Родственные вещества. Жидкостную хроматографию (2.2.29) проводили, как описано в анализе ванкомицина Б, со следующими модификациями:

Инъекция: опытный раствор (а), (б) и (в).

Рассчитывается процентное содержание каждой примеси с использованием следующего выражения:

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

Ai - площадь пика, обусловленного примесью, на хроматограмме, полученной с использованием опытного раствора (а);

Ab - площадь пика, обусловленного ванкомицином Б, на хроматограмме, полученной с использованием опытного раствора (б);

At - сумма площадей пиков, обусловленных примесями, на хроматограмме, полученной с использованием опытного раствора (а).

Пример 1. Стабилизирующий эффект аминокислот:

Водные фармацевтические композиции основания ванкомицина и ванкомицина гидрохлорида получали в заданных концентрациях и в определенных композициях (как показано ниже). pH раствора дополнительно корректировали с использованием разбавленного раствора HCl или разбавленного раствора NaOH. После добавления в данный раствор ванкомицина и аминокислот в молярных отношениях, определенных в табл. 1 ниже, раствор перемешивали, пока вещества не растворялись.

Композиция	Конц. ванкомицина (%)	Молярное отношение	pH	Чистота (%)		DAMS (%)		CDP1 (%)	
				Исходная	4 недели при 25°C	Исходная	4 недели при 25°C	Исходная	4 недели при 25°C
Ванкомицин HCl	5	/	3,13	96,3	86,6	0,6	4,5	0,2	6,0
Ванкомицин HCl	10	/	3,05	96,2	87,5	0,7	4,3	0,2	5,2
N-ацетил-D-аланин + основание ванкомицина + 4M HCl [#]	5	2:1	3,06	96,5	94,9	0,6	1,2	0,2	1,1
N-ацетил-D-аланин + основание ванкомицина	5	2:1	3,22	96,5	95,3	0,6	1,1	0,2	0,9
L-серин + ванкомицин HCl + 4M HCl [#]	10	2:1	2,98	96,2	87,6	0,6	4,1	0,2	5,2
D-серин + ванкомицин HCl + 4M HCl [#]	10	2:1	3,00	96,2	89,6	0,6	3,4	0,2	4,3
N-ацетил-D-аланин + D-серин + основание ванкомицина	5	2:2:1	3,31	96,5	95,3	0,6	0,8	0,2	0,8
D-лейцин + ванкомицин HCl + 4M HCl [#]	10	1:1	3,02	96,2	89,2	0,6	3,4	0,2	4,3
N-ацетил-D-аланин + D-лейцин + основание ванкомицина	5	2:2:1	3,40	96,5	95,6	0,6	0,8	0,2	0,7
L-лизин + ванкомицин HCl + 4M HCl [#]	10	2:1	3,03	96,5	87,6	0,7	3,9	0,1	4,9
L-лизин + D-аланин + ванкомицин HCl + 4M HCl [#]	10	2:2:1	2,98	96,5	93,7	0,7	1,5	0,1	1,7
L-лизин + L-аланин + ванкомицин HCl + 4M HCl [#]	10	2:2:1	3,00	96,1	91,7(*)	0,6	3,1(*)	0,2	2,1(*)
L-лизин + глицин + ванкомицин HCl + 4M HCl [#]	10	2:2:1	3,00	96,2	91,3(*)	0,6	3,2(*)	0,2	2,5(*)
N-ацетил-D-аланин + L-лизин + ванкомицин HCl + 4M HCl [#]	5	2:2:1	3,05	96,5	94,8	0,6	1,0	0,2	1,1
N-ацетил-D-аланин + L-лизин + ванкомицин HCl	5	2:2:1	4,41	96,4	96,1	0,6	0,7	0,2	0,5
N-ацетил-глицин + L-лизин + ванкомицин HCl + 4M HCl [#]	10	2:2:1	2,99	96,1	94,3	0,6	1,3	0,3	1,5
L-аргинин + ванкомицин HCl + 4M HCl [#]	10	2:1	3,00	96,4	92,0(*)	0,6	3,1(*)	0,3	2,1(*)
N-ацетил-D-аланин + L-аргинин + ванкомицин HCl	5	2:2:1	4,05	96,5	95,9	0,6	0,7	0,2	0,6
Ванкомицин HCl + D-лизин + N-ацетил-D-аланин + 0,4M NaOH [#]	5	1:2:2	5,45	96,2	95,8	0,6	0,6	0,2	0,6
Ванкомицин HCl + D-орнитин + N-ацетил-D-аланин + 2M/0,4M NaOH [#]	5	1:2:2	5,48	96,2	95,8	0,6	0,6	0,2	0,7
Ванкомицин HCl + L-орнитин + N-ацетил-D-аланин + 2M/0,4M NaOH [#]	5	1:2:2	5,49	96,2	95,8	0,6	0,6	0,2	0,7
NaOH [#]									
Ванкомицин HCl + L-лизина моногидрат + N-ацетил-D-аланин + 0,5M NaOH [#]	5	1:2:2	5,54	96,3	95,9	0,6	0,7	0,2	0,7
Ванкомицин HCl + L-лизина моногидрохлорид + N-ацетил-D-аланин + 2M/0,5M NaOH [#]	5	1:2:2	5,46	96,4	95,8	0,6	0,6	0,2	0,6
Ванкомицин HCl + L-лизина ацетат + N-ацетил-D-аланин + 2M/0,5M NaOH [#]	5	1:2:2	5,48	96,3	95,6	0,6	0,7	0,3	0,9

Использовали в качестве агента, корректирующего pH.

(*) Данные 2 недель (при 25 плюс/минус 2°C/60 плюс/минус 5% RH)

Пример 2. Стабилизирующий эффект концентрации ванкомицина и pH препарата:

Водные фармацевтические композиции ванкомицина готовили в разных концентрациях и в определенных композициях дополнительно корректировали pH с использованием разбавленного раствора HCl и/или разбавленного раствора NaOH. После добавления в данный раствор ванкомицина и аминокислот в молярных отношениях, определенных в табл. 2 ниже, раствор перемешивали, пока вещества не растворились.

Таблица 2

Композиция	Конц. ванкомицина (%)	Молярное отношение	pH	Чистота (%)		DAMS (%)		CDP1 (%)	
				Исходная	4 недели при 25°C	Исходная	4 недели при 25°C	Исходная	4 недели при 25°C
Ванкомицин HCl	5	/	3,13	96,3	86,6	0,6	4,5	0,2	6,0
Ванкомицин HCl	10	/	3,05	96,2	87,5	0,7	4,3	0,2	5,2
N-ацетил-D-аланин + L-лизин + ванкомицин HCl + 2M HCl [#]	0,5	2:2:1	3,96	96,5	92,2	0,6	1,7	0,2	3,3
Ванкомицин HCl + L-лизин + N-ацетил-D-аланин + 0,4M NaOH [#]	2,5	1:2:2	5,57	96,4	95,1	0,6	0,6	0,3	1,5
N-ацетил-D-аланин + L-лизин + ванкомицин HCl + 1M NaOH [#]	5	2:2:1	5,45	96,5	96,1	0,6	0,6	0,2	0,6
Ванкомицин HCl + L-лизин + N-ацетил-D-аланин + 0,4M NaOH [#]	3	1:2:2	5,52	96,4	95,6	0,6	0,7	0,2	0,9
Ванкомицин HCl + L-лизин + N-ацетил-D-аланин + 0,4M NaOH [#]	4	1:2:2	5,47	96,4	95,8	0,6	0,6	0,2	0,7
N-ацетил-D-аланин + L-лизин + ванкомицин HCl + 4M HCl [#]	5	2:2:1	3,05	96,5	94,8	0,6	1,0	0,2	1,1
N-ацетил-D-аланин + основание ванкомицина + 4M HCl [#]	5	2:1	3,06	96,5	94,9	0,6	1,2	0,2	1,1
Ванкомицин HCl + L-лизин + N-ацетил-D-аланин	5	1:2:2	4,08	96,5	96,0	0,6	0,7	0,2	0,6
N-ацетил-D-аланин + L-лизин + ванкомицин HCl	5	2:2:1	4,41	96,4	96,1	0,6	0,7	0,2	0,5
N-ацетил-D-аланин + L-лизин + ванкомицин HCl + 4M HCl [#] + 1M NaOH [#]	5	2:2:1	4,43	96,5	96,1	0,6	0,7	0,2	0,5
Ванкомицин HCl + L-лизин + N-ацетил-D-аланин + 0,4M NaOH [#]	5	1:2:2	4,97	96,3	95,8	0,6	0,7	0,2	0,6
Ванкомицин HCl + L-лизин + N-ацетил-D-аланин + 0,4M NaOH [#]	5	1:2:2	5,56	96,3	95,8	0,6	0,6	0,2	0,7
Ванкомицин HCl + N-ацетил-D-аланин + 1M NaOH [#]	5	1:2	7,89	96,3	93,9	0,6	0,4	0,3	2,7

[#] Используется в качестве агента, корректирующего pH.

Пример 3. Стабилизирующий эффект молярного отношения ванкомицина и аминокислот, присутствующих в водных фармацевтических композициях

Водные фармацевтические композиции ванкомицина гидрохлорида готовили в разных концентрациях, и в определенных композициях дополнительно корректировали pH с использованием разбавленного раствора HCl и/или разбавленного раствора NaOH. После добавления в данный раствор ванкомицина и аминокислот в молярных отношениях, определенных в табл. 3 ниже, раствор перемешивали, пока вещества не растворились.

Таблица 3

Композиция	Конц. ванкомицина (%)	Молярное отношение	pH	Чистота (%)			DAMS (%)			CDP1 (%)		
				Исходная	4 недели при 25°C	4 недели при 30°C	Исходная	4 недели при 25°C	4 недели при 30°C	Исходная	4 недели при 25°C	4 недели при 30°C
Ванкомицин HCl	5	/	3,13	96,3	86,6	85,6 (*)	0,6	4,5	5,1 (*)	0,2	6,0	6,2 (*)
Ванкомицин HCl	10	/	3,05	96,2	87,5	87,2 (*)	0,7	4,3	4,8 (*)	0,2	5,2	5,1 (*)
Ванкомицин HCl + L-лизин + N-ацетил-D-аланин	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
Ванкомицин HCl + L-лизин + N-ацетил-D-аланин	5	1:2:2	4,08	96,5	96,0	95,6	0,6	0,7	0,8	0,2	0,6	1,0
Ванкомицин HCl + L-лизин + N-ацетил-D-аланин	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
Ванкомицин HCl + L-лизин + N-ацетил-D-аланин	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-ацетил-D-аланин + L-лизин + ванкомицин HCl + 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-ацетил-D-аланин + L-лизин + ванкомицин HCl + 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
Ванкомицин HCl + L-лизин + N-ацетил-D-аланин + 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
Ванкомицин HCl + L-лизин + N-ацетил-D-аланин + 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
Ванкомицин HCl + L-лизин + N-ацетил-D-аланин + 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
Ванкомицин HCl + L-лизин + N-ацетил-D-аланин + 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
Ванкомицин HCl + L-лизин + N-ацетил-D-аланин + 0,4M NaOH#	0,5 (в 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
Ванкомицин HCl + L-лизин + N-ацетил-D-аланин + 0,4M NaOH#	0,5 (в 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
Ванкомицин HCl + L-лизин + N-ацетил-D-аланин + 0,5M HCl#	0,5 (в 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
Ванкомицин HCl + L-лизин + N-ацетил-D-аланин + 2M/0,4M NaOH#	0,5 (в 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
Ванкомицин HCl + L-лизин HCl + N-ацетил-D-аланин + 2M/1M/0,4M NaOH#	0,5 (в 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
Ванкомицин HCl + L-лизин HCl + N-ацетил-D-аланин + 2M NaOH#	0,5 (в 0,9% NaCl)	1:20:30	5,49	96,4	96,0	на	0,5	0,6	на	0,3	0,5	на

на - не анализировали

Использовали в качестве агента, корректирующего pH.

(*) Доступны только данные 2 недель (при 30 плюс/минус 2°C/75 плюс/минус 5% RH)

Пример 4. Стабилизирующий эффект органических растворителей

Фармацевтические композиции ванкомицина гидрохлорида, содержащие органический растворитель (этанол, ПЭГ 300 или ПЭГ 400), готовили в разных концентрациях, и в определенных композициях дополнительно корректировали pH с использованием разбавленного раствора HCl и/или разбавленного раствора NaOH. После добавления в данный раствор ванкомицина и аминокислот в молярном отношении, определенном ниже в табл. 4, раствор перемешивали, пока вещества не растворились.

Таблица 4

Композиция	Конц. ванкомицина (%)	Молярное отношение	pH	Использованный растворитель	Чистота (%)		DAMS (%)		CDP1 (%)	
					Исходная	4 недели при 25°C	Исходная	4 недели при 25°C	Исходная	4 недели при 25°C
N-ацетил-D-аланин + основание ванкомицина + 4M HCl#	5	2:1	3,06	Ультрочистая вода	96,5	94,9	0,6	1,2	0,2	1,1
N-ацетил-D-аланин + основание ванкомицина + в 9,6% этаноле (об./об.) в ультрочистой воде + 4M HCl#	5	2:1	2,99	9,6% EtOH в ультрочистой воде	96,5	94,9	0,6	1,0	0,2	0,9
Ванкомицин HCl	10	/	3,05	Ультрочистая вода	96,2	87,5	0,7	4,3	0,2	5,2
Ванкомицин HCl в 40% ПЭГ 300 (об./об.) в ультрочистой воде	10	/	2,88	40% ПЭГ 300 + 60% ультрочистой воды	96,3	90,9	0,6	3,4	0,2	1,5
Ванкомицин HCl в 40% ПЭГ 400 (об./об.) в ультрочистой воде	10	/	2,74	40% ПЭГ 400 + 60% ультрочистой воды	96,5	91,3	0,7	3,3	0,1	1,5

				чистой воды						
Ванкомицин HCl + L-лизин + N-ацетил-D-аланин + 0,4M NaOH [#]	5	1:2:2	5,47	Ультр-чистая вода	96,4	95,8	0,6	0,6	0,2	0,8
Ванкомицин HCl + L-лизин + N-ацетил-D-аланин в 20% ПЭГ 300 (об./об.) в ультрачистой воде	5	1:2:2	5,06	20% ПЭГ 300 + 80% ультрачистой воды	96,2	96,2	0,6	0,6	0,2	0,4
Ванкомицин HCl + L-лизин + N-ацетил-D-аланин в 20% ПЭГ 400 (об./об.) в ультрачистой воде	5	1:2:2	4,91	20% ПЭГ 400 + 80% ультрачистой воды	96,2	96,1	0,6	0,7	0,3	0,4
Ванкомицин HCl + L-лизин HCl + N-ацетил-D-аланин + 2/0,5M NaOH [#]	5	1:2:2	5,46	Ультр-чистая вода	96,4	95,8	0,6	0,6	0,2	0,6
Ванкомицин HCl + L-лизин HCl + N-ацетил-D-аланин + 5/2/0,5M NaOH [#] в 55% ПЭГ 400 (об./об.) в ультрачистой воде	5	1:2:2	5,51	55% ПЭГ 400 + 45% ультрачистой воды	96,3	96,3	0,6	0,5	0,3	0,3
Ванкомицин HCl + L-лизин HCl + N-ацетил-D-аланин + 2/0,5M NaOH [#] в 10% ПЭГ 400 (об./об.) в ультрачистой воде	5	1:2:2	5,48	10% ПЭГ 400 + 90% ультрачистой воды	96,3	95,8	0,6	0,6	0,3	0,5
Ванкомицин HCl + L-лизин HCl + N-ацетил-D-аланин + 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
Ванкомицин HCl + L-лизин HCl + N-ацетил-D-аланин + 0,1/0,5/1/2M NaOH [#] в 5,5% ПЭГ 400 (об./об.) в 0,9% NaCl	0,5	1:20:20	5,49	5,5% ПЭГ 400 + 94,5% 0,9% NaCl	96,3	96,0	0,6	0,6	0,2	0,5
Ванкомицин HCl + L-лизин HCl + N-ацетил-D-аланин + 0,5/2M NaOH [#] в 5,5% ПЭГ 400 (об./об.) в 5% декстрозе	0,5	1:20:20	5,50	5,5% ПЭГ 400 + 94,5% 5% декстрозы	96,4	96,0	0,5	0,5	0,3	0,4
Ванкомицин HCl + L-лизин HCl + N-ацетил-D-аланин + 2M NaOH [#]	0,5	1:20:30	5,49	0,9% NaCl	96,4	96,0	0,5	0,6	0,3	0,5
Ванкомицин HCl + L-лизин HCl + N-ацетил-D-аланин + 2/0,5M NaOH [#] в 5,5% ПЭГ 400 (об./об.) в 0,9% NaCl	0,5	1:20:30	5,43	5,5% ПЭГ 400 + 94,5% 0,9% NaCl	96,4	96,0	0,6	0,6	0,2	0,5

[#] Используется в качестве агента, корректирующего pH.

Пример 5. Тестирование антибактериальной чувствительности

Тестирование проводили с использованием способа разведения бульона согласно руководствам M100-S23/S24; M07-A9 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI), раскрытие которых включено в данный документ посредством ссылки.

Антибиотическую активность восьми водных фармацевтических композиций определяли и сравнивали с активностью инъекционного контрольного конечного продукта - ванкоцина, изготовленного Flynn Pharma Ltd. Антибиотическую активность определяли относительно штаммов контроля качества: *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 и *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619. Данные растворы хранили при 25°C в течение указанных периодов времени, и результаты показаны в табл. 5 ниже.

Дополнительные 13 растворов хранили при таких же условиях, что и условиях, показанных в табл. 5 для указанных периодов времени, и тестировали с использованием того же самого протокола CLSI относительно двух разных стандартов раствора ванкомицина и стандарта амоксициллина. Результаты показаны ниже в табл. 6. В табл. 7 показаны эталонные интервалы минимальной ингибирующей концентрации (MIC) для оценки активности раствора ванкомицина относительно протестированных штаммов контроля качества согласно протоколу CLSI. Как показано в табл. 5 и 6, все протестированные растворы по изобретению продемонстрировали антибиотическую активность, сравнимую с контрольным эталонным раствором, и все измеренные MIC находились в пределах эталонных интервалов MIC CLSI, демонстрируя то, что протестированные растворы были стабильными.

Таблица 5

Тестируемый образец	Период тестирования в сутках	Состав	Молярное отношение	Конц. ванкомицина (%)	pH	МИС (мкг/мл)		
						<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Ванкоцин (эталонный лиофилизированный продукт)	/	/	/	/	/	1	2	0,25
1	85	10% 98%-ного этанола + D-аланин + L-лизин + ванкомицин HCl + 4M HCl [#]	2:2:1	10	3,02	1	4	0,25
2	58	N-ацетил-D-аланин + L-лизин + ванкомицин HCl + 4M HCl [#]	2:2:1	5	3,05	1	4	0,25
3	58	N-ацетил-D-аланин + ванкомицин + 4M HCl [#]	2:1	5	3,06	1	4	0,25
4	25	N-ацетил-D-аланин + L-лизин + ванкомицин HCl	2:2:1	5	4,29	0,5	4	0,25
5	10	N-ацетил-D-аланин + L-лизин + ванкомицин HCl + 1M NaOH	2:2:1	5	4,43	1	2	0,25
6	10	N-ацетил-D-аланин + L-лизин + ванкомицин HCl + 1M NaOH	2:2:1	5	5,45	1	4	0,25
7	9	N-ацетил-D-аланин + L-лизин + ванкомицин HCl (в 0,9% NaCl)	2:2:1	5	5,11	1	4	0,125
8	6	Ванкомицин HCl + L-лизин + N-ацетил-D-аланин	1:2:2	5	4,08	1	4	0,125

[#] Используется в качестве агента, корректирующего pH.

Таблица 6

Тестируемый образец	Период тестирования в сутках	Композиция	Молярное отношение	Конц. ванкомицина (%)	pH	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
						МИС (мкг/мл)		
Стандарт амоксицилина USP						1 интервал CLSI (0,5-2)	0,5 интервал CLSI (0,5-2)	0,06 интервал CLSI (0,03-0,125)
Стандарт ванкомицина USP						1 интервал CLSI (0,5-2)	2 интервал CLSI (1-4)	0,125 интервал CLSI (0,125-0,5)
Ванкоцин (эталонный лиофилизированный продукт)	-	-	-	5	-	1	2	0,125
1	195	Ванкомицин HCl + L-лизин HCl + N-ацетил-D-аланин + 5/2/0,5M NaOH [#] в 55%-ном ПЭГ 400 (об./об.) в ультрачистой воде	1:2:2	5	5,51	1	4	0,25
2	154	Ванкомицин HCl + L-лизин HCl + N-ацетил-D-аланин + 2/0,5M NaOH [#] в 10%-ном ПЭГ 400 (об./об.) в ультрачистой воде	1:2:2	5	5,48	1	4	0,25
3	150	Ванкомицин HCl + L-лизин HCl + N-ацетил-D-аланин + 2/0,5M NaOH [#] в 5,5%-ном ПЭГ 400 (об./об.) в 0,9%-ном NaCl	1:20:30	0,5	5,43	1	2	0,25
4	128	Ванкомицин HCl + L-лизин HCl + N-ацетил-D-аланин + 4/2M NaOH [#]	1:2:2	5	5,04	1	2	0,125
5	126	Ванкомицин HCl + L-лизин HCl + N-ацетил-D-аланин + 4M NaOH [#]	1:2:2	5	5,05	1	2	0,25
6	79	Ванкомицин HCl + L-лизин HCl + N-ацетил-D-аланин + 2M NaOH [#] в 18%-ном ПЭГ 400 (об./об.) в ультрачистой воде	1:2:2	5	5,30	1	2	0,25

7	79	Ванкомицин HCl + L-лизин HCl + N-ацетил-D-аланин + 2M NaOH [#] в 30%-ном ПЭГ 400 (об./об.) в ультрачистой воде	1:2:2	5	5,31	1	2	0,25
8	78	Ванкомицин HCl + L-лизин HCl + N-ацетил-D-аланин + 2M NaOH [#] в 40%-ном ПЭГ 400 (об./об.) в ультрачистой воде	1:2:2	5	5,14	1	2	0,125
9	70	Ванкомицин HCl + L-лизин HCl + N-ацетил-D-аланин + 2M NaOH [#] в 0,9%-ном NaCl	1:20:30	0,5	5,03	1	2	0,125
10	44	Ванкомицин HCl + L-лизин HCl + N-ацетил-D-аланин + 2M NaOH [#] в 1,8%-ном ПЭГ 400 (об./об.) в 0,9%-ном NaCl	1:20:30	0,5	5,05	1	4	0,25
11	160	Ванкомицин HCl + L-лизин HCl + N-ацетил-D-аланин + 2M NaOH [#] в 0,9%-ном NaCl	1:20:30	0,5	5,49	1	2	0,25
12	155	Ванкомицин HCl + L-лизин HCl + N-ацетил-D-аланин + 4/2M NaOH [#]	1:2:2	5	5,43	1	2	0,25
13	120	Ванкомицин HCl + L-лизин HCl + N-ацетил-D-аланин + 4/2M NaOH [#]	1:2:2	5	5,03	1	2	0,25

[#] Используется в качестве агента, корректирующего pH.

Таблица 7

Штаммы QC	Эталонные интервалы MIC (мкг/мл)
	Ванкомицин
<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

Пример 6. Отсутствие стабилизации растворов, содержащих ванкомицин и пептиды

Получали растворы, содержащие N-ацетилованные ди- и трипептиды вместо N-ацетиламиноокислот. Обнаружили то, что pH композиций, приготовленных с N-ацетилованными ди- и трипептидами, не мог быть увеличен значительно выше примерно pH 3, так как растворы начинали делаться мутными уже при данном значении pH. Также раствор, содержащий N-ацетил-D-аланин-D-аланин и L-лизин, не мог быть приготовлен с концентрациями ванкомицина, превышающими примерно 0,2%, так как наблюдали то, что растворы становились мутными при достижении концентраций ванкомицина примерно 0,5%. Кроме того, низкие значения pH, необходимые для поддержания растворимости ванкомицина в растворах, содержащих N-ацетилованные ди- и трипептиды вместо N-ацетиламиноокислот, вызывали бы быструю деградацию ванкомицина. Таким образом, данные растворы не считались стабильными или подходящими для применения в качестве фармацевтического раствора в клинической ситуации. Результаты данного эксперимента представлены в табл. 8 ниже.

Растворы получали растворением либо N-ацетил-D-аланин-D-аланина, либо ди-ацетил-L-лизин-D-аланин-D-аланина в воде или 0,9%-ном хлориде натрия. В одной композиции затем добавляли L-лизин. Затем добавляли ванкомицин, и в некоторых композициях pH корректировали до примерно pH 3 с использованием разбавленной соляной кислоты. При использовании HCl соли ванкомицина не осуществляли корректировки pH. Для композиции, содержащей L-лизин, намечалось то, что данная композиция будет иметь концентрацию ванкомицина 0,5% мас./об., но после корректировки pH до примерно 2,5 раствор все еще был мутным. Этот раствор затем дополнительно разводили для того, чтобы сделать его менее мутным, и получали концентрацию ванкомицина 0,2% мас./об. Концентрацию ванкомицина Б, DAMS и CDP1 измеряли посредством ВЭЖХ, как описано выше в примерах: общие методики. Растворы хранили в стеклянных флаконах и выдерживали при 25°C в течение четырех недель, за исключением раствора, содержащего ди-ацетил-L-лизин-D-аланин-D-аланин плюс ванкомицин HCl плюс 4 M HCl, для которого были доступны только данные по стабильности в течение двух недель.

Таблица 8

Композиция	Конц. ванкомицина (%)	Молярное отношение	pH
Ванкомицин HCl	5	/	3,13
Ванкомицин HCl	10	/	3,05
N-ацетил-D-аланин-D-аланин + ванкомицин HCl + 4M HCl [#]	0,5	1:1	2,95
N-ацетил-D-аланин-D-аланин + ванкомицин HCl	0,5	1:1	2,67
N-ацетил-D-аланин-D-аланин + L-лизин + ванкомицин HCl + 4M HCl [#] в 0,9%-ном NaCl	0,2	1:1:1	2,50
Ди-ацетил-L-лизин-D-аланин-D-аланин + ванкомицин HCl + 4M HCl [#] в 0,9%-ном NaCl	0,5	1:1	2,95

[#] Используется в качестве агента, корректирующего pH.

Пример 7. Стабильные растворы ванкомицина

Готовили водные фармацевтические композиции ванкомицина и тестировали, как описано в примерах 1-3 выше, и результаты приводятся в табл. 9. Как показано в табл. 9, растворы по изобретению были стабильными в течение 3 и 6 месяцев при тестированных условиях. Данные результаты, в частности, данные по чистоте ванкомицина, DAMS и CDP1 через 3 и 6 месяцев при 25°C, могут быть экстраполированы для указания того, что растворы являются стабильными или стабилизированными в течение вплоть до примерно от 21 до более чем 24 месяцев.

Таблица 9

Композиция	Конц. ванкомицина (%)	Молярное отношение	pH	Чистота (%)		DAMS (%)		CDP1 (%)		Расчетный срок хранения согласно чистоте ванкомицина/ месяцы
				Исходная	6 месяцев при 25°C	Исходная	6 месяцев при 25°C	Исходная	6 месяцев при 25°C	
Ванкомицин HCl + L-лизин HCl + N-ацетил-D-аланин + 4/2M NaOH [#]	5	1:2:2	5,03	96,2	93,9	0,6	0,5	0,3	2,7	22
Ванкомицин HCl + L-лизин HCl + N-ацетил-D-аланин + 5/2/0,5M NaOH [#] в 55%-ном ПЭГ 400 (об./об.) в ультрачистой воде	5	1:2:2	5,51	96,3	95,6	0,6	0,4	0,3	0,5	> 24
Композиция	Конц. ванкомицина (%)	Молярное отношение	pH	Чистота (%)		DAMS (%)		CDP1 (%)		Расчетный срок хранения согласно чистоте ванкомицина/ месяцы
				Исходная	3 месяца при 25°C	Исходная	3 месяца при 25°C	Исходная	3 месяца при 25°C	
Ванкомицин HCl + L-лизин HCl + N-ацетил-D-аланин + 2M NaOH [#] в 18%-ном ПЭГ 400 (об./об.) в ультрачистой воде	5	1:2:2	5,30	96,2	95,4	0,6	0,4	0,3	0,9	> 24
Ванкомицин HCl + L-лизин HCl + N-ацетил-D-аланин + 2M NaOH [#] в 0,9%-ном NaCl	0,5	1:20:30	5,49	96,4	95,2	0,5	0,6	0,3	1,2	21
Ванкомицин HCl + L-лизин HCl + N-ацетил-D-аланин + 2M NaOH [#] в 1,8%-ном ПЭГ 400 (об./об.) в 0,9%-ном NaCl	0,5	1:20:30	5,06	96,2	95,0	0,6	0,5	0,3	1,2	21

[#] Используется в качестве агента, корректирующего pH.

Пример 8. Стабильные растворы гликопептидного антибиотика

Водные фармацевтические композиции тейкопланина, телаванцина, далбаванцина и оритаванцина готовят и тестируют, как описано выше в примерах 1-3 и 7. Ожидается то, что растворы являются стабильными в течение 3 и 6 месяцев при 25°C, и что это может быть экстраполировано для указания того, что растворы являются стабильными или стабилизированными в течение вплоть до примерно 24 месяцев.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Антибактериальная фармацевтическая композиция, содержащая ванкомицин и эксципиент, выбранный из N-ацетил-D-аланина или N-ацетилглицина, где композиция находится в жидкой форме.
2. Антибактериальная фармацевтическая композиция по п.1, которая является водной.
3. Антибактериальная фармацевтическая композиция по п.1 или 2, где фармацевтическая композиция предназначена для парентерального введения.
4. Антибактериальная фармацевтическая композиция по любому из пп.1-3, дополнительно содержащая аминокислоту.
5. Антибактериальная фармацевтическая композиция по п.4, в которой аминокислота выбрана из глицина, аланина, серина, лейцина, валина, лизина, аргинина или орнитина.
6. Антибактериальная фармацевтическая композиция по п.4, в которой аминокислота выбрана из D-аланина, D-серина, D-лейцина, D-валина, L-лизина, D-лизина, L-орнитина, D-орнитина или L-аргинина.
7. Антибактериальная фармацевтическая композиция по п.6, в которой аминокислота выбрана из L-лизина, D-лизина, L-орнитина, D-орнитина или L-аргинина.
8. Антибактериальная фармацевтическая композиция по п.7, в которой аминокислота выбрана из L-лизина или D-лизина.
9. Антибактериальная фармацевтическая композиция по любому из пп.2-8, имеющая рН примерно 3-6.
10. Антибактериальная фармацевтическая композиция по пп.1-3, в которой концентрация ванкомицина составляет примерно 0,1-20% мас./об.
11. Антибактериальная фармацевтическая композиция по п.10, в которой концентрация ванкомицина составляет 0,1-1% мас./об.; в которой эксципиент представляет собой N-ацетил-D-аланин и в которой N-ацетил-D-аланин присутствует в подходящем молярном отношении.
12. Антибактериальная фармацевтическая композиция по пп.4-9, в которой концентрация ванкомицина составляет примерно 0,1-20% мас./об.
13. Антибактериальная фармацевтическая композиция по п.12, в которой концентрация ванкомицина составляет 0,1-1% мас./об.; в которой эксципиент представляет собой N-ацетил-D-аланин, в которой N-ацетил-D-аланин присутствует в подходящем молярном отношении.
14. Антибактериальная фармацевтическая композиция по п.13, в которой аминокислота выбрана из глицина, аланина, серина, лейцина, валина, лизина, аргинина или орнитина.
15. Антибактериальная фармацевтическая композиция по п.13 и 14, в которой аминокислота выбрана из лизина, аргинина или орнитина.
16. Антибактериальная фармацевтическая композиция по п.13, в которой аминокислота выбрана из глицина, аланина, серина, лейцина, валина, лизина, аргинина или орнитина, в которой ванкомицин, аминокислота и N-ацетил-D-аланин присутствуют в молярном отношении примерно от 1:5:5 до 1:40:40.
17. Антибактериальная фармацевтическая композиция по п.13, в которой аминокислота выбрана из L-лизина, D-лизина, L-орнитина, D-орнитина или L-аргинина, в которой ванкомицин, аминокислота и N-ацетил-D-аланин присутствуют в молярном отношении примерно от 1:5:5 до 1:40:40.
18. Антибактериальная фармацевтическая композиция по п.10, в которой концентрация ванкомицина составляет 1-10% мас./об.; в которой эксципиент представляет собой N-ацетил-D-аланин и N-ацетил-D-аланин присутствует в подходящем молярном отношении.
19. Антибактериальная фармацевтическая композиция по п.12, в которой концентрация ванкомицина составляет 1-10% мас./об.; в которой эксципиент представляет собой N-ацетил-D-аланин, где N-ацетил-D-аланин присутствует в подходящем молярном отношении.
20. Антибактериальная фармацевтическая композиция по п.19, в которой аминокислота выбрана из глицина, аланина, серина, лейцина, валина, лизина, аргинина или орнитина и в которой ванкомицин, аминокислота и N-ацетил-D-аланин присутствуют в молярном отношении примерно от 1:1:1 до 1:10:10.
21. Антибактериальная фармацевтическая композиция по п.19, в которой аминокислота выбрана из L-лизина, D-лизина, L-орнитина, D-орнитина или L-аргинина и где ванкомицин, аминокислота и N-ацетил-D-аланин присутствуют в молярном отношении примерно от 1:1:1 до 1:10:10.
22. Антибактериальная фармацевтическая композиция по п.17, в которой концентрация ванкомицина составляет примерно 0,5% мас./об. и аминокислота представляет собой L-лизин; эксципиент представляет собой N-ацетил-D-аланин и в которой ванкомицин, аминокислота и N-ацетил-D-аланин присутствуют в молярном соотношении примерно 1:20:30; и где композиция имеет рН примерно 4,5-5,5.
23. Антибактериальная фармацевтическая композиция по п.21, в которой концентрация ванкомицина составляет примерно 5% мас./об.; аминокислота представляет собой L-лизин и эксципиент представляет собой N-ацетил-D-аланин и в которой ванкомицин, аминокислота и N-ацетил-D-аланин присутствуют в молярном соотношении примерно 1:2:2; и где композиция имеет рН примерно 4,5-5,5.
24. Антибактериальная фармацевтическая композиция по любому из пп.1-23, дополнительно содержащая органический растворитель, выбранный из этанола или полиэтиленгликоля, в которой концен-

трация органического растворителя составляет 50% об./об. или менее.

25. Антибактериальная фармацевтическая композиция по п.24, содержащая ванкомицин в концентрации примерно 0,5% мас./об., L-лизин и N-ацетил-D-аланин; в которой ванкомицин, L-лизин и N-ацетил-D-аланин присутствуют в молярном соотношении примерно 1:20:30 и где композиция имеет рН примерно 4,5-5,5 и композиция дополнительно содержит 1,8% об./об. полиэтиленгликоля.

26. Антибактериальная фармацевтическая композиция по любому из пп.1-25, в которой фармацевтический раствор стабилен по меньшей мере в течение 4 недель при 25°C, как показывает определение количества ванкомицина, остающегося в фармацевтическом растворе по меньшей мере через 4 недели при 25°C, и в которой количество ванкомицина, остающегося в фармацевтическом растворе, составляет от 85 до 100%.

27. Способ стабилизации ванкомицина в фармацевтическом растворе путем смешивания N-ацетил-D-аланина или N-ацетилглицина и ванкомицина.

28. Способ по п.27, в котором фармацевтический раствор готовят для парентерального введения.

29. Способ изготовления стабильного водного фармацевтического раствора ванкомицина, включающий смешивание ванкомицина и эксципиента, выбранного из N-ацетил-D-аланина или N-ацетилглицина.

30. Способ по п.29, в котором концентрация ванкомицина составляет примерно 0,1-20% мас./об.

31. Способ по п.29 или 30, дополнительно включающий добавление аминокислоты.

32. Способ по п.31, в котором аминокислота выбрана из глицина, аланина, серина, лейцина, валина, лизина, аргинина или орнитина.

33. Способ по пп.29-32, дополнительно включающий корректирование рН раствора до примерно рН 3-6.

34. Способ по п.33, в котором рН раствора корректируется до примерно рН 4-5,5.

35. Способ по п.34, в котором концентрация ванкомицина составляет примерно 0,5% мас./об.; аминокислота представляет собой L-лизин и эксципиент представляет собой N-ацетил-D-аланин; в котором ванкомицин, аминокислота и N-ацетил-D-аланин присутствуют в молярном соотношении примерно 1:20:30 и в котором композиция имеет рН примерно 4,5-5,5.

36. Способ по п.34, в котором концентрация ванкомицина составляет примерно 5% мас./об.; аминокислота представляет собой L-лизин и эксципиент представляет собой N-ацетил-D-аланин и в котором ванкомицин, аминокислота и N-ацетил-D-аланин присутствуют в молярном соотношении примерно 1:2:2; и в котором композиция имеет рН примерно 4,5-5,5.

