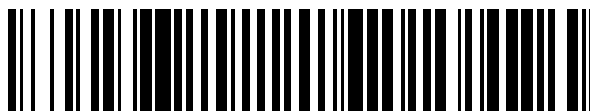


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 299**

51 Int. Cl.:

A61K 38/12 (2006.01)

A61P 31/10 (2006.01)

A61K 9/19 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.07.2007 E 07819912 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.12.2012 EP 2049142**

54 Título: **Formulaciones de caspofungina**

30 Prioridad:

26.07.2006 EP 06117886

06.06.2007 EP 07109723

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

18.04.2013

73 Titular/es:

**SANDOZ AG (100.0%)
LICHTSTRASSE 35
4056 BASEL, CH**

72 Inventor/es:

**WELZ, CHRISTIAN;
STUBAUER, GOTTFRIED;
SCHMARDA, ANDREAS;
JENNEWEIN, HERWIG;
MACHER, INGOLF y
LUDESCHER, JOHANNES**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 401 299 T3

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

DESCRIPCIÓN

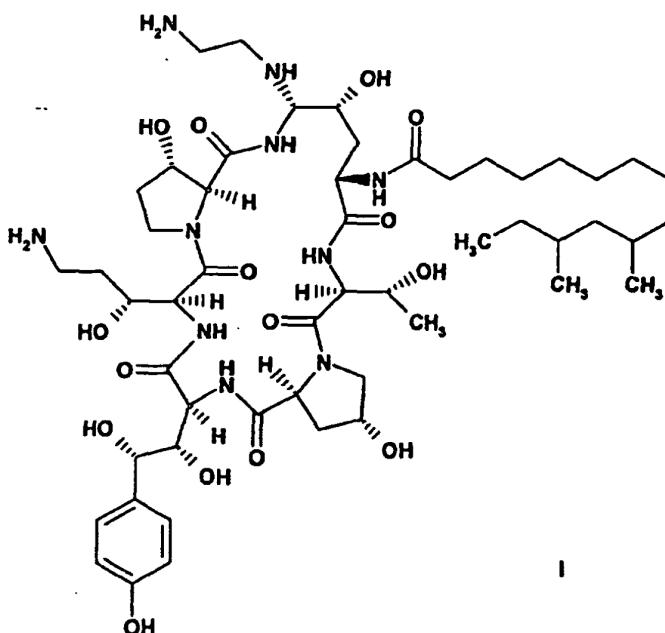
Formulaciones de caspofungina

Campo de la invención

5 La presente invención se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden un ingrediente farmacéuticamente activo el cual es útil para la prevención y/o tratamiento de infecciones fúngicas y/o condiciones que surgen de dichas infecciones. Más particularmente la invención se relaciona con composiciones que comprenden el compuesto caspofungina como ingrediente activo, agentes volumizantes específicos y no cantidades de un modificador adicional de pH y no cantidades de un modificador adicional de pH composiciones que son líquidas o composiciones sólidas, por ejemplo composiciones liofilizadas.

10 Antecedentes de la invención

Las composiciones de la presente invención contienen como ingrediente farmacéuticamente activo base libre de



caspofungina siendo un compuesto de Fórmula I:

15 el cual es conocido por ser un agente antifúngico y antiprotozoario efectivo. El compuesto aza ciclohexapéptido caspofungina que pertenece a la familia de la equinocaldina tiene el número de registro CAS 162808-62-0 y el nombre CAS 1-[(4R,5S)-5-[(2-Aminoetil)amino]-N²-(10,12-dimetil-1-oxotetradecil)-4-hidroxi-L-ornitina]-5-[(3R)-3-hidroxi-L-ornitina]-pneu-mocandina B₀ (Índice Merck online, edición 2001 - 2005 by Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA). La caspofungina existe en variedades tales farmacéuticamente aceptables tales como diacetato de caspofungina tal como se describe por ejemplo en la Patente Europea EP 0904098 B1. La caspofungina y los
20 métodos para prepararla han sido descritos por ejemplo en WO 94/21677 y EP 620232 las cuales divulgan entre otros la caspofungina como particularmente útil en el control de infecciones micóticas entre muchos otros compuestos de azas ciclohexapéptido y sus sales farmacéuticamente aceptables tales como sales de ácido clorhídrico, sulfúrico, cítrico u otros ácidos. La sal de (tris)-trifluoroacetato de caspofungina y su sal (tris)-clorhidrato han sido descritas. La WO 96/24613 divulga procesos adicionales para preparar la caspofungina y en particular la sal de diacetato de caspofungina. La caspofungina es efectiva en la prevención y/o tratamiento de infecciones
25 causadas por hongos filamentosos y levaduras tales como *Aspergillus* sp., *Histoplasma* sp., *Coccidioides* sp., *Blastomyces* sp. y/o *Candida* sp., así como la prevención y/o control y/o tratamiento de infecciones tales como neumonía causada por *Pneumocystis jirovecii* (clasificada anteriormente como *Pneumocystis carinii*). La caspofungina puede ser administrada por vía parenteral, por ejemplo por vía intravenosa para uso de composiciones
30 que están liofilizadas o formulaciones líquidas.

La Patente Europea EP 0904098 B1 o la Patente de los Estados Unidos UE 5,952,300 divulgan formulaciones

liofilizadas que comprenden caspofungina, reguladores de acetato adicional de 25 mM a 50 mM, y agentes volumizantes tales como sacarosa y/o manitol o mezclas de los mismos. Se establece que dichas formulaciones tienen estabilidad química potenciada debido al uso de un regulador de acetato en vez de un regulador de tartrato. Está reportado que la conmutación al regulador de acetato da como resultado menores productos de degradación y en una formulación liofilizada más estable que tiene una vida útil extendida. La preparación de la formulación líquida que va a ser liofilizada para dar el producto final para administración parenteral, en particular intravenosa es, sin embargo un procedimiento que consume tiempo y es engorroso y necesita dos etapas de ajuste de pH.

Se ha reportado adicionalmente que la reconstitución de tales composiciones farmacéuticas liofilizadas con una solución portadora, tal como por ejemplo agua para inyección, solución salina fisiológica, solución acuosa de glucosa al 5% puede ayudar a la formación de partículas visibles y/o subvisibles en la solución, tal como se describe en WO 02/41919 A1 con respecto a formulaciones inyectables de pantoprazol. Las soluciones inyectables tales como las soluciones reconstituidas a partir de sólidos estériles por ejemplo liofilizados debería estar nuevamente libre de partículas que puedan ser observadas por inspección visual. Para seguridad del paciente, también es bien deseable que tales soluciones inyectables tengan un bajo número de partículas subvisibles. Tales partículas pueden ser partículas extrañas derivadas por ejemplo del vidrio de vial que contiene el producto liofilizado. Tales partículas subvisibles pueden dar como resultado por ejemplo un riesgo incrementado de embolia en un paciente que recibe por vía intravenosa el producto reconstituido. Se sabe que el ácido etilén diaminotetraacético (EDTA) o su sal de sodio se utilizan en general para reducir la formación de partículas en formulaciones farmacéuticas convencionales previstas para administración parenteral, por ejemplo, sólidos liofilizados que van a ser reconstituidos o formulaciones líquidas listas para el uso, tales como las descritas por ejemplo en WO 02/41919 A1 para formulaciones de pantoprazol, y en la US 6,900,184 B2 para composiciones que contienen piperacilina y tazobactam.

Sería deseable proveer una composición líquida liofilizada que comprende caspofungina la cual tenga un número reducido de partículas subvisibles para incrementar la seguridad para los pacientes incluso sin adición de EDTA o sustancias relacionadas. Además es deseable que tales composiciones tengan una buena estabilidad y una vida útil larga y que puedan ser manufacturados mediante un método simple y rápido.

Adicionalmente, sería deseable que una sal adicional de caspofungina ofreciera a la persona experimentada la posibilidad de utilizar una forma salina alternativa de caspofungina. Dicha sal novedosa debería ser estable, debería permitir una preparación a gran escala y debería ser fácil para manejar cuando se preparara una composición farmacéutica que comprende la sal de caspofungina.

Resumen de la invención

Los inventores han encontrado ahora sorprendentemente que composiciones farmacéuticas que comprenden una sal farmacéuticamente aceptable de caspofungina y excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes volumizantes adecuados para formar una torta liofilizada, son sorprendentemente estables en presencia de solo bajas cantidades de modificadores de pH y aún en ausencia sustancial de cualquier modificador de pH o regulador, por ejemplo, sin ningún regulador de acetato adicional o ninguna otra sustancia conocida por ser un agente regulador y/o por tener capacidad reguladora.

Los inventores han encontrado que la adición de solamente una pequeña cantidad de un modificador de pH tal como la adición de ácido acético en una cantidad por debajo de 0.3 moles equivalentes de dicha sal de caspofungina es suficiente para obtener una formulación estable. Los inventores han encontrado adicionalmente que la adición de un modificador de pH no es incluso necesario para obtener una formulación estable si se usa una sal farmacéuticamente aceptable de caspofungina, por ejemplo, diacetato de caspofungina.

Adicionalmente, los inventores han encontrado que las composiciones de la invención, cuando se reconstituyen con un solvente después de la liofilización mostraron un número significativamente reducido de partículas subvisibles a pesar de la ausencia de EDTA o compuestos relacionados. Aún más sorprendentemente, las composiciones de la invención mostraron un número más reducido de partículas en comparación con composiciones que contienen EDTA sodio.

Así la presente invención provee una composición farmacéutica que comprende

a) una sal farmacéuticamente aceptable de caspofungina, y

b) una cantidad farmacéuticamente aceptable de un excipiente, preferiblemente agente volumizante, efectivo para formar una torta liofilizada, en donde no se a agregado una cantidad adicional de un modificador de pH para formar la composición.

Preferiblemente, la sal farmacéuticamente aceptable de la caspofungina es de acetato de caspofungina y el agente volumizante consiste preferiblemente de uno o más agentes volumizantes, también denominados aquí como azúcares volumizantes, preferiblemente de manitol, sacarosa o una combinación de los mismos.

5 En otro aspecto de la invención, la composición de la invención está sustancialmente libre de cualquier modificador de pH adicional.

10 Adicionalmente, la presente invención provee un polvo liofilizado obtenible por liofilización de la composición farmacéutica de la invención como se describió anteriormente, el polvo liofilizado es adecuado para la reconstitución para formar la composición líquida para administración parenteral, preferiblemente intravenosa. Adicionalmente, la invención provee una composición farmacéutica obtenible por reconstitución de dicho polvo liofilizado con una solución acuosa, seleccionada de aguas destilada y/o estéril para inyección; agua bacterioestática para inyección que comprende opcionalmente metilparabeno y/o propilparabeno y/o 0.9% de alcohol bencílico; solución salina normal o solución salina fisiológica, por ejemplo, un solución al 0.9% de cloruro de sodio; una solución al 0.45% o 0.225% de cloruro de sodio; y solución de Ringer y/o solución de lactato de Ringer.

15 La presente invención provee adicionalmente el uso de la composición de la invención para manufactura de un medicamento, preferiblemente un medicamento intravenoso para la prevención y/o tratamiento de infecciones fúngicas o condiciones causadas por *Candida sp.*, y/o por *Aspergillus sp.*, y/o por *Pneumocystis jiroveci* en un mamífero, preferiblemente en un humano.

La presente invención provee adicionalmente un proceso para la preparación de una composición farmacéutica que contiene una sal farmacéuticamente aceptable de caspofungina, el cual comprende las etapas de:

- 20
- 1) disolver un agente volumizante o una combinación de agente volumizantes en agua,
 - 2) agregar una sal farmacéuticamente aceptable de caspofungina a la solución obtenida en la etapa 1) y disolverla,
 - 3) filtrar la solución obtenida en la etapa 2),
 - 4) congelar la solución obtenida en la etapa 3), y
 - 5) secar bajo congelación la solución congelada.

25 En otro aspecto, la presente invención provee un proceso para preparar una composición farmacéutica que contiene una sal farmacéuticamente aceptable de caspofungina de acuerdo con el proceso descrito anteriormente.

Adicionalmente, la presente invención provee composiciones obtenibles por los procesos antes descritos.

30 Las composiciones farmacéuticas de la invención son sorprendentemente estables, esto es, contener un bajo número de impurezas totales siendo comparables a o incluso inferiores que el número observado en composiciones convencionales que contienen cantidades sustanciales adicionales de ácido acético o reguladores de acetato. Adicionalmente, las composiciones de la invención muestran un número reducido de partículas subvisibles en comparación con formulaciones convencionales reguladas con acetato y/o en comparación con formulaciones que contienen EDTA. Ventajosamente, las composiciones de la invención son fácil de manufacturar por métodos más simples en comparación con los procesos de la técnica anterior.

35 Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra las impurezas totales de composiciones liofilizadas 1 a 5 después de la reconstitución con agua ultrapura de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 6. El agua ultrapura es agua que es obtenida a partir de un sistema de purificación para agua ultrapura, por ejemplo, un Millipore Gradient A10 con lámpara UV y ultrafiltración. El agua ultrapura tiene propiedades que son comparables al agua para inyección USP y Ph. Eur..

40 La composición 1 no fue preparada de acuerdo con el Ejemplo 1 de EP 0904098 B1. La composición 2 fue manufacturada de acuerdo con el Ejemplo 2. El pH se ajustó con una cantidad baja de ácido acético a pH 6.0 antes de la liofilización. La composición 3 fue manufacturada de acuerdo con el Ejemplo 3. El pH fue ajustado con una cantidad muy baja de ácido acético a pH 6.5 antes de la liofilización. La composición 4 fue manufacturada de acuerdo con el Ejemplo 4. El diacetato de caspofungina fue disuelto en una solución acuosa de manitol y sacarosa.

45 No se llevó a cabo ningún ajuste adicional de pH. La composición 5 fue manufacturada de acuerdo con el Ejemplo 5. Se agrega dihidrato de EDTA sodio para dar como resultado una concentración final de 0.8 mg/ml antes de la liofilización. En la Figura 1 el eje Y indica las impurezas totales en área de pico relativo en porcentaje medida por HPLC. El eje X indica que la composición liofilizada respectiva ha sido almacenada a 5°C durante el número

indicado de semanas.

La Figura 2 muestra los resultados de un ensayo para caspofungina. Las composiciones 1 a 5 como se definen en la Figura 1 fueron medidas indirectamente de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 7 después de almacenamiento de la composición liofilizada a 2 - 8°C por el número de semanas indicado por el eje X. El eje Y indica la cantidad de caspofungina encontrada en el ensayo expresada en área de pico relativa en porcentaje medida con HPLC.

La Figura 3 muestra las cantidades de partículas subvisibles que tienen un tamaño > 10 µm por vial de las composiciones 1 a 5 tal como se define en la Figura 1. El número de partículas fue determinado de acuerdo con el método tal como se describe en el Ejemplo 11 después del almacenamiento de la composición liofilizada a aproximadamente 5°C durante el número de semanas indicado por el eje X. La medición de las partículas se llevó a cabo directamente después de la reconstitución de las muestras liofilizadas. El eje Y indica el número de partículas subvisibles < 10 µm en partículas por vial.

La Figura 4 muestra las cantidades de partículas subvisibles que tienen un tamaño > 25 µm por vial de las composiciones 1 a 5 tal como se describen en la Figura 1. El número de partículas fue determinado con el método tal como se describe en el Ejemplo 11 después del almacenamiento de la composición liofilizada a aproximadamente 2 - 8°C durante el número de semanas indicado por el eje X. La medición de las partículas se llevó a cabo directamente después de la reconstitución de las muestras liofilizadas. El eje Y indica el número de partículas subvisibles > 25 µm expresado en partículas por vial. En las Figuras 1 a 4 el valor de 0 en el eje X significa que el análisis tiene lugar directamente después de la liofilización.

La Figura 5 muestra el patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) de propionato de caspofungina cristalino preparado como se describe en el Ejemplo 17.

La Figura 6 muestra el patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) de propionato de caspofungina amorfo cuando está comprendido en una composición farmacéutica la cual se prepara como se describe en el Ejemplo 21.

En las Figuras 5 y 6, la abscisa muestra valores para theta/2-theta en grados (radiación CuK α) y las ordenadas muestran conteos por segundo (cps).

Descripción detallada de la invención

Se divulga una composición farmacéutica comprende una sal farmacéuticamente aceptable de caspofungina como ingrediente farmacéuticamente activo, excipientes farmacéuticamente aceptables que son adecuados y/o efectivos para formar una torta liofilizada, y un modificador de pH adicional en una cantidad por debajo de 0.3 moles equivalentes de dicha sal farmacéuticamente aceptable de caspofungina, preferiblemente en una cantidad debajo de 0.2 moles equivalentes, más preferiblemente por debajo de 0.1 moles equivalentes.

La composición farmacéutica de la invención comprende una sal farmacéuticamente aceptable de caspofungina como ingrediente farmacéuticamente activo y un excipiente farmacéuticamente aceptable el cual es adecuado y/o efectivo para formar una torta liofilizada, en donde dicha composición está sustancialmente libre o completamente libre de un modificador de pH adicional. "Sustancialmente libre" o "completamente libre" tal como se usan aquí se entienden con el significado de que no se agrega ninguna cantidad adicional de un modificador de pH, por ejemplo, de ácido acético o de un regulador de acetato, para formar la composición de la invención. Se entiende que dichas composiciones farmacéuticas de la invención también están libres de cualquier agente regulador agregado adicionalmente.

El término "caspofungina" tal como se utiliza aquí significa base libre de caspofungina, mostrada como el compuesto de Formula I. Las sales farmacéuticamente aceptables de caspofungina han sido descritas, por ejemplo, en EP 0620232. Sales farmacéuticamente aceptables de caspofungina son el ingrediente farmacéuticamente activo comprendido en las composiciones de la invención. La presente invención también incluye solvatos y/o hidratos de los mismos.

El término "sal farmacéuticamente aceptable de caspofungina" tal como se utiliza aquí significa sales no tóxicas de caspofungina, e incluye formas mono, di y tri ácidas las cuales son preparadas usualmente haciendo reaccionar la base libre de caspofungina con un ácido orgánico o inorgánico adecuado. Sales farmacéuticamente aceptables como sales de adición ácida así como sales que proveen el anión de las sales cuaternarias son aquellas de ácidos tales como clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, láctico, maléico, acético, cítrico, tartárico, propiónico, succínico, oxálico, málico, glutámico, ácido pamóico y similares, e incluye otros ácidos relacionados con las sales farmacéuticamente aceptables listadas en Berge S. M., Bighley L. D., Monkhouse D. C.: "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Sciences, 66 (1), 1977, pp. 1 - 19, y ácidos relacionados con los contraiones en forma de

sales tal como aparecen listados en Strickley R. G.: "Parenteral Formulations of Small Molecules Therapeutics Marketed in the United States (1999) - Part I"; PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology, 53 (6), 1999, 324 - 349.

5 Preferiblemente, la sal farmacéuticamente aceptable de caspofungina es una sal de adición ácida con un ácido orgánico el cual se selecciona de ácido acético, cítrico, tartárico, propiónico, succínico, oxálico, málico, maléico, láctico, glutámico o pamóico. Lo más preferiblemente la sal farmacéuticamente aceptable de caspofungina es diacetato, propionato o lactato de caspofungina.

10 El excipiente comprendido en la composición de la invención es preferiblemente un agente volumizante que es efectivo para formar una torta liofilizada. El término "agente de volumización que es efectivo para formar una torta liofilizada" tal como se utiliza aquí se entiende con el significado de agente volumizante agrega volumen a la formulación o composición que da como resultado una torta bien formada al secar por congelación, esto es liofilización. Tal agente volumizante también puede ser denominado como un agente estabilizante o estabilizador, puesto que también tiene un efecto estabilizante y adicionalmente provee volumen al producto liofilizado o composición. Volumizantes adecuados incluyen, pero de ninguna manera se limitan a, alcoholes de azúcares polihídricos, por ejemplo, alcoholes trihídricos o superiores tales como glicerina, eritritol, arabitól, xilitol, sorbitol, y manitol; lactosa, sacarosa, trehalosa, dextrosa, dextrano, hidroxietil almidón, ficol o gelatina, o una mezclas de los mismos u otros. Agentes volumizantes preferidos son manitol y sacarosa, o una mezcla de los mismos.

20 Las composiciones de la invención pueden comprender adicionalmente otros, por ejemplo, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, incluyendo diluyentes o portadores conocidos en la técnica como adecuados para composiciones previstas para administración parenteral tales como formulaciones inyectables para administración intramuscular, subcutáneas, intravenosa, intraperitoneal o intramuscular. Tal excipiente puede incluir por ejemplo antioxidantes, agentes de tonicidad, conservantes, carbohidratos, ceras, polímeros solubles en agua y/o de hinchamiento, materiales hidrofílicos o hidrofóbicos, gelatina, aceites, solventes, agua y similares.

25 Solventes o diluyentes adecuados son solventes acuosos, seleccionados de agua, por ejemplo agua destilada y/o agua estéril para inyección, agua bacterioestática para inyección que comprende opcionalmente metilparabeno y/o propilparabeno y/o 0.9% de alcohol bencílico; solución salina normal o solución salina fisiológica, por ejemplo una solución al 0.9% de cloruro de sodio; una solución al 0.45% o 0.225% de cloruro de sodio; y solución de Ringer y/o solución de Ringer Lactato, donde el porcentaje es el porcentaje en peso. Estos solventes y/o diluyentes pueden también ser utilizados para reconstitución de las composiciones de la invención en la forma de un polvo liofilizado y/o para diluir posteriormente la solución reconstituida obtenida así, tal como se define en las reivindicaciones.

35 El termino modificador de pH tal como se utiliza aquí se entiende con el significado de un compuesto o sustancia adecuados para ajustar el pH de una composición líquida, por ejemplo, de una solución, hasta un valor deseado tal como hasta un valor de pH farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, a un valor de pH de aproximadamente 5 hasta aproximadamente 8, por ejemplo de aproximadamente 5 hasta aproximadamente 7.5. Se entiende que los modificadores de pH incluyen agente de regulación o "reguladores" o "sistema de reguladores". Los términos "agentes reguladores", "reguladores" o "sistemas reguladores" tal como se utilizan aquí se entienden como intercambiables y significan uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que ayudan a mantener el valor de pH de la composición líquida, por ejemplo, de una solución, dentro de un rango específico particular para el sistema regulador. El término "excipientes farmacéuticamente aceptable" se entiende con el significado de excipientes no tóxicos. Así, los modificadores de pH incluyen, pero de ninguna manera se limitan a: ácidos orgánicos o inorgánicos tal como se describen aquí relacionados con la formación de sales farmacéuticamente aceptables de caspofungina, tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, maléico, acético, cítrico, tartárico, propiónico, succínico, oxálico, láctico, málico, glutámico, pamódico y similares, otros ácidos relacionados con las sales farmacéuticamente aceptable listados en Berge S. M. et al., 1977 (véase más arriba) y ácidos relacionados con los contraiones en formas salinas como se listan en Strickley R. G. et al., 1999 (véase más arriba); bases orgánicas o inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, amoniaco, Tris(hidroximetil)-aminomethan, o agentes reguladores tales como acetatos, lactatos, tartratos, citratos, fosfatos, succinatos, aminoácidos y similares, o los listados por Strickley R. G. et al., 1999 (véase más arriba).

50 Las composiciones de la invención comprenden preferiblemente caspofungina calculada como caspofungina base en una concentración de 0.1 mg/ml a 500 mg/ml, tal como aproximadamente 10 mg/ml hasta aproximadamente 200 mg/ml, preferiblemente 20 mg/ml hasta 60 mg/ml, lo más preferiblemente 42 mg/ml en el caso de que la composición sea una composición líquida, esto es, adicionalmente comprende por ejemplo, agua.

55 Los excipientes son preferiblemente agentes volumizantes que están presentes en una cantidad de 10 mg/ml a 200 mg/ml, preferiblemente en una cantidad de 40 mg/ml a 60 mg/ml, más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 50 mg/ml. Preferiblemente la composición de la invención comprende una mezcla de manitol y sacarosa donde el manitol está presente en cantidades de aproximadamente 10 mg/ml hasta aproximadamente 200 mg/ml, preferiblemente desde aproximadamente 10 mg/ml hasta aproximadamente 30 mg/ml, lo más

preferiblemente de 20 mg/ml y la sacarosa está presente en una cantidad aproximadamente de 20 mg/ml hasta aproximadamente 200 mg/ml, preferiblemente aproximadamente 20 mg/ml hasta aproximadamente 40 mg/ml, lo más preferiblemente de 30 mg/ml. La concentración en mg/ml mencionada anteriormente se relaciona con las composiciones de la invención en su forma líquida, esto es, que comprende adicionalmente, agua.

- 5 Los modificadores de pH comprendidos en las composiciones descritas aquí utilizadas preferiblemente en una cantidad farmacéuticamente aceptable que es necesaria para ajustar el pH de composición de la invención en su forma líquida, por ejemplo antes de la liofilización a un valor de aproximadamente 5 hasta aproximadamente 7, preferiblemente aproximadamente 5.5 hasta aproximadamente 6.5, más preferiblemente aproximadamente 6.0. En el caso de que la composición siga liofilizada como se describió anteriormente, los modificadores de pH se usan
- 10 preferiblemente en cantidades que son efectivas para proveer un valor de pH de aproximadamente 5 hasta aproximadamente 8, preferiblemente desde aproximadamente 6 hasta aproximadamente 7.5 en la composición líquida que se obtiene después de la reconstitución de la composición liofilizada con un solvente, por ejemplo con agua. El modificador de pH preferido se obtiene después de la reconstitución del compuesto liofilizado con un solvente, por ejemplo con agua. El modificador de pH preferido comprende en las composiciones ácido acético o ácido clorhídrico. Dichas composiciones comprenden el modificador de pH adicional en una cantidad por debajo de
- 15 0.3 moles equivalentes de la dicha sal farmacéuticamente aceptable de caspofungina. La relación molar de la sal de caspofungina al modificador de pH adicional es preferiblemente más de 2:1 tal como más de 3:1, preferiblemente más de 4:1, 5:1, 8:1 o 10:1, en particular más de 25:1.

Así, en un aspecto preferido, la composición farmacéutica de la invención comprende

- 20 a) 0.1 mg/ml a 500 mg/ml por ejemplo 10 mg/ml 200 mg/ml, preferiblemente 20 mg/ml a 60 mg/ml, más preferiblemente 42 mg/ml de caspofungina calculada como caspofungina base,
- b) 10 mg/ml a 200 mg/ml, preferiblemente 40 mg/ml a 60 mg/ml, más preferiblemente 50 mg/ml de un excipiente que es un agente volumizante, preferiblemente una mezcla de agentes volumizantes y/o azúcares volumizantes, siendo efectivos para formar una torta liofilizada y agua.
- 25 Preferiblemente, la mezcla de azúcares volumizantes consiste de una mezcla de 20 mg/ml de manitol y 30 mg/ml de sacarosa.

Preferiblemente, la composición de la invención comprende diacetato de caspofungina en una cantidad de 46.6 mg/ml la cual corresponde a 42 mg/ml de caspofungina calculada como base.

- 30 La composición de la invención esta sustancialmente libre o completamente libre de cualquier modificador de pH adicional.

El valor de pH de las composiciones líquidas descritas anteriormente es de 5 a 7, preferiblemente 5.5 a 6.5, más preferiblemente de 6.0.

- 35 Las composiciones farmacéuticas de la invención tal como se describen anteriormente, esto es en su forma líquida, por ejemplo en la forma de solución acuosa, se llenan preferiblemente en viales en una cantidad de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3 ml, más preferiblemente de aproximadamente 1.25 ml o de aproximadamente 1.75 ml por vial.

- 40 Las composiciones farmacéuticas de la invención como se mencionaron anteriormente son adecuadas para ser liofilizadas, por ejemplo pueden ser liofilizadas, preferiblemente dentro de los viales antes mencionados, por ejemplo, viales de vidrio, de acuerdo con métodos descritos más abajo con el fin de obtener un polvo liofilizado. La composición de realizaciones preferidas de dicho polvo liofilizado dentro de uno de tales viales expresada en mg de caspofungina calculada como base, y del agente volumizante que es preferiblemente una mezcla de manitol y sacarosa, pueden calcularse fácilmente multiplicando las concentraciones en mg/ml como se indica anteriormente por 1.25 o alternativamente por 1.75. Así, la presente invención provee adicionalmente un polvo liofilizado obtenible
- 45 por liofilización de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente el cual es adecuado para reconstitución para formar una composición líquida para administración parenteral, preferiblemente intravenosa.

Las realizaciones preferidas de las composiciones de la invención en forma de un polvo liofilizado comprenden, y preferiblemente consisten de:

- i) 58.28 mg de diacetato de caspofungina correspondiente 52.5 mg de caspofungina base, aproximadamente 25 mg de manitol y aproximadamente 37.5 mg de sacarosa; o
- 50 ii) 81.59 mg de diacetato de caspofungina correspondientes a 73.5 mg de caspofungina base, aproximadamente

43.75 mg de manitol y aproximadamente 52.5 mg de sacarosa.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden ser así en forma sólida, por ejemplo en la forma de un polvo, tal como la forma de un polvo liofilizado, en la forma de una torta liofilizada, adecuada para hacer un líquido para administración parenteral, tal como formulaciones inyectables para administración subcutánea, intravenosa, intraperitoneal o intramuscular.

Así, dicho polvo o torta liofilizado puede ser obtenido por liofilización de las composiciones farmacéuticas líquidas antes descritas y pueden ser reconstituídos antes de la administración parenteral por adición de un diluyente y/o solvente compatible tal como se describe aquí, por ejemplo, por adición de una solución acuosa, seleccionada de agua destilada y/o estéril para inyección; agua bacterioestática para inyección que comprende adicionalmente metilparabeno y/o propilparabeno y/o 0.9% de alcohol bencílico; solución salina normal o solución salina fisiológica, por ejemplo, una solución al 0.9% de cloruro de sodio; una solución al 0.45 o 0.225% de cloruro de sodio; y una solución de Ringer y/o una solución de Ringer lactato, por ejemplo agregando una cantidad adecuada de dicho solvente o diluyente directamente en el vial, por ejemplo, vial de vidrio, utilizado para la liofilización.

En un aspecto preferido, la presente invención provee así una composición farmacéutica obtenible por reconstitución de polvo liofilizado de acuerdo con la invención con una solución acuosa, preferiblemente con 10.5 ml de dicha solución acuosa, seleccionada de agua destilada y/o agua estéril para inyección; agua bacterioestática para inyección que comprende adicionalmente metilparabeno y/o metilparabeno y/o 0.9% de alcohol bencílico; solución salina normal o solución salina fisiológica, por ejemplo una solución al 0.9% de cloruro de sodio; una solución al 0.45% o 0.225% de cloruro de sodio; y solución de Ringer y/o solución de Ringer lactato. En un aspecto más preferido, la invención provee una composición farmacéutica obtenible por reconstitución de las realizaciones preferidas descritas anteriormente del polvo liofilizado de acuerdo con la invención con 10.5 ml de la solución acuosa como se describió anteriormente. Para dichas composiciones farmacéuticas preferidas, la concentración comprendida en las mismas en mg/ml de caspofungina calculada como caspofungina base y de manitol y de sacarosa pueden ser calculadas fácilmente dividiendo las cantidades correspondientes en mg que figuran en las realizaciones preferidas descritas anteriormente del polvo liofilizado de la invención por 10.5.

La presente invención por lo tanto también provee una solución acuosa de una composición liofilizada reconstituida de la invención adecuada para administración parenteral, preferiblemente intravenosa.

La composición farmacéutica obtenida después de la reconstitución de la torta liofilizada como se describió anteriormente tiene preferiblemente un valor de pH de 5 a 8, preferiblemente de 6.0 a 7.5.

Alternativamente, las composiciones de la invención que comprenden componentes a) y b) y agua tal como se describe anteriormente pueden existir en una forma líquida, por ejemplo, como una solución lista para usar para administración parenteral, por ejemplo, sin ser liofilizada primero y subsecuentemente reconstituida.

Las composiciones farmacéuticas de la invención son formulaciones estables y muestran un número reducido de partículas subvisibles en caso de que sean formulaciones líquidas, tales como en la forma de polvo liofilizado reconstituido como se describe aquí. Preferiblemente, las composiciones farmacéuticas de la invención en dicha forma líquida tienen menos de 500, preferiblemente menos de 300 partículas subvisibles por vial, teniendo las partículas un tamaño superior a 10 μm siendo el número de partículas determinado de acuerdo con la USP 27, <788> Particulate matter in injections by light obscuration particle count test.

Una composición puede ser preparada por un proceso que comprende las siguientes etapas:

- 1) disolver un agente de volumización o una combinación de agentes volumizantes en agua,
- 2) agregar una sal farmacéuticamente aceptable de caspofungina a la solución obtenida en la etapa 1) y disolverla,
- 3) agregar un modificador de pH adicional en una cantidad por debajo de 0.3 moles equivalentes de dicha sal de caspofungina, preferiblemente ácido acético o hidróxido de sodio, para ajustar el valor de pH de la solución obtenida en la etapa 2) hasta un valor de aproximadamente 5 hasta aproximadamente 7, preferiblemente desde aproximadamente 5.5 hasta aproximadamente 6.5, más preferiblemente hasta aproximadamente 6.0,
- 4) filtrar la solución obtenida en la etapa 3), llenando la solución filtrada en viales, preferiblemente en viales de liofilización y tapar parcialmente dichos viales,
- 5) congelar la solución obtenida en la etapa 4) en los viales en un secador al vacío ajustando la temperatura del soporte hasta aproximadamente -50°C , y

- 6) secar por congelación la solución congelada estando la temperatura del soporte hasta aproximadamente -40°C y ajustando una presión adecuada para asegurar la sublimación del agua desde la solución congelada.

Las composiciones de la invención se preparan por un proceso que comprende sustancialmente las mismas etapas del proceso descrito anteriormente, pero omitiendo la etapa 3) y por lo tanto omitiendo la adición de un modificador adicional de pH. En este proceso de la invención la solución obtenida en la etapa 2), esto es después de disolver un agente volumizante o una combinación de agentes volumizantes en agua y agregar una sal farmacéuticamente aceptable de caspofungina a la solución resultante y disolviéndola, dicha solución se filtra directamente y se llena en viales y luego se procesan posteriormente como se describe más arriba en la etapa 4), etapa 5) y etapa 6). Preferiblemente la sal farmacéuticamente aceptable de caspofungina es diacetato de caspofungina.

- 10 El ácido acético utilizado en la etapa 3) es adecuadamente ácido acético 1.25 N. Opcionalmente, puede agregarse agua a la solución obtenida en la etapa 3) del primer proceso o en la etapa 2) del segundo proceso descrito anteriormente para ajustar el volumen total deseado de la solución.

- 15 La filtración puede llevarse a cabo de acuerdo con o análogamente a métodos conocidos, por ejemplo, la filtración puede llevarse a cabo utilizando membranas de filtración farmacéuticamente aceptables que tienen un tamaño de poro de no más de $0.22\ \mu\text{m}$.

- 20 La solución secada por congelación obtenida en la etapa 6) puede ser procesada adicionalmente para obtener una composición farmacéutica para administración parenteral. Tal procesamiento comprende preferiblemente la etapa de tapar por completo los viales que contienen la composición liofilizada de la invención después de terminar el secado por congelación y almacenarlos a una temperatura de aproximadamente 2°C hasta aproximadamente 8°C , por ejemplo a aproximadamente 5°C , o bajo otras condiciones de almacenamiento adecuadas.

- 25 La liofilización o secado por congelamiento se lleva de acuerdo con o análogamente a métodos conocidos. Preferiblemente el secado por congelación comprende un secado primario y uno secundario, en donde el secado primario tiene lugar a una temperatura de aproximadamente -40°C de temperatura de soporte, y el secado secundario tiene lugar a aproximadamente 15°C de temperatura de soporte. El ciclo de secado completo toma aproximadamente 15 a 18 horas. El secado por congelación puede llevarse a cabo en un secado por congelación Virtis, por ejemplo disponible como Virtis Advantage II, de acuerdo con métodos conocidos y utilizando una presión apropiada por ejemplo una presión por debajo de 0.12 mbar.

Por lo tanto, la presente invención también provee una composición farmacéutica obtenible, preferiblemente obtenida por uno de los procesos descritos anteriormente, tal como se define en las reivindicaciones.

- 30 La composición liofilizada puede ser diluida, por ejemplo, reconstituida antes de la administración a un mamífero, por ejemplo a un sujeto humano, con un diluyente o solvente adecuado tal como se describe aquí para obtener una concentración final de caspofungina calculada como caspofungina base, por ejemplo de aproximadamente 5 mg/ml o 7 mg/ml. La solución reconstituida puede ser extraída del vial y puede ser transferida a una bolsa de infusión para administración posterior por infusión intravenosa. De tal manera, la solución reconstituyente puede ser diluida adicionalmente con un solvente o diluyente apropiado tal como se define en las reivindicaciones para proveer una solución adecuada para infusión a un paciente. Solventes o diluyentes preferidos son agua destilada y/o estéril para inyección; agua bacterioestática para inyección que comprende opcionalmente metilparabeno y/o propilparabeno y/o 0.9% de alcohol bencílico; o solución salina normal o solución salina fisiológica, por ejemplo una solución al 0.9% de cloruro de sodio; una solución al 0.45% o 0.225% de cloruro de sodio; o una solución de Ringer o una solución de Ringer lactato. La dilución de la composición farmacéutica de la invención en la forma de una solución reconstituida tal como se describe anteriormente puede llevarse a cabo diluyendo 7 ml a 10 ml, preferiblemente 7 ml o 10 ml de la solución reconstituida con los diluyentes aquí descritos hasta un volumen total de aproximadamente 100 ml hasta aproximadamente 300 ml, preferiblemente desde aproximadamente 110 ml hasta aproximadamente 250 ml o aproximadamente 260 ml. La dilución de la solución reconstituida debe llevarse a cabo de tal manera que provea una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente aceptable y terapéuticamente efectiva de caspofungina calculada como base. El término "terapéuticamente efectiva" tal como se usa aquí se entiende con el significado de proveer un efecto deseado terapéutico, profiláctico, fisiológico y/o farmacológico y/o antimicrobiano, por ejemplo antibacteriano o antifúngico, y/o antiprotazoario. El esquema de dosificación para la prevención y/o el tratamiento de las enfermedades aquí mencionadas será determinado fácilmente por un médico experimentado, por ejemplo como se describe más abajo.

Las composiciones para las invenciones pueden ser administradas a un mamífero, preferiblemente a un sujeto humano y/o paciente para prevenir y/o tratar enfermedades infecciosas causadas por hongos o protozoos.

- 55 Así la presente invención provee el uso de una composición de la invención como medicamento para prevenir y/o tratar infecciones micóticas en mamíferos, preferiblemente en humanos, preferiblemente las causadas por especies de *Candida* tal como *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. glabrata* y *C. pseudotropicalis*, y por especies de

Aspergillus tales como *A. fumigatus*, *A. flavus* y *A. Niger*. Las composiciones de la invención también son efectivas contra cepas de *Candida* resistentes putativamente a Amphotericina B y Fluconazole. Adicionalmente, las composiciones de la invención pueden ser utilizadas para la prevención y/o tratamiento de neumonía causada por *Pneumocystis jirovecii* al cual los pacientes con inmunosupresión, por ejemplo aquellos que sufren de SIDA, son especialmente susceptibles. Las *Pneumocystis jirovecii* fue clasificada previamente como *Pneumocystis carinii* y como un protozoo, pero se considera actualmente un hongo.

Preferiblemente la composición de la invención comprende la caspofungina como ingrediente farmacéuticamente activo en una cantidad terapéuticamente efectiva. Si se administra por vía intravenosa, las dosis más preferidas de ingrediente activo variarán desde aproximadamente 1.67 µg/kg/minuto hasta aproximadamente 3 µg/kg/minuto con una tasa de infusión de aproximadamente 200 ml/hora. Para tal administración, la composición de la invención debería tener 0.025 mg/ml a 0.5 mg/ml de ingrediente activo, esto es, caspofungina base, con base en un paciente de 50 kg, tal como se describe en EP 0904098 B1.

Las composiciones farmacéuticas de la invención que están sustancialmente libres o completamente libres tanto de un modificador de pH como de cualquier agente regulador adicional ofrecen varias ventajas en comparación con las formulaciones conocidas de caspofungina.

El número reducido de partículas subvisibles en las composiciones líquidas de la invención, estando sustancialmente libres o completamente libres de cualquier modificador adicional de pH, es una característica sorprendente de la presente invención. Normalmente se esperaría por ejemplo de la US 6,900,184 o de WO 02/41919 A1 que la presencia de un inhibidor de formación de partículas tal como EDTA sodio sería necesario para reducir efectivamente las partículas subvisibles de soluciones para inyección puesto que se espera que el EDTA compleje los iones en solución, por ejemplo iones calcio liberador de los viales de vidrio, los cuales potencialmente pueden formar precipitados por ejemplo con hidróxidos o silicatos. Inesperadamente, las composiciones de la invención muestran una reducción más expresada de dichas partículas subvisibles a pesar de la ausencia de cualquier inhibidor de formación de partículas. Esto se ve particularmente con las composiciones de la invención que están sustancialmente libres de cualquier modificador adicional de pH.

Así, las composiciones de la invención tienen preferiblemente menos de 500, preferiblemente menos de 300 partículas subvisibles por vial, teniendo las partículas un tamaño mayor de 10 µm, siendo el número de partículas determinando de acuerdo con USP 27 <788> Particulate matter in injections: Light Obscuration Particle Count Test. Consecuentemente las composiciones de la invención proveen ventajosamente seguridad implementada a los pacientes que reciben dichas composiciones por vía parenteral, esto es por vía intravenosa, reduciendo un riesgo potencial de embolia debido a partículas subvisibles.

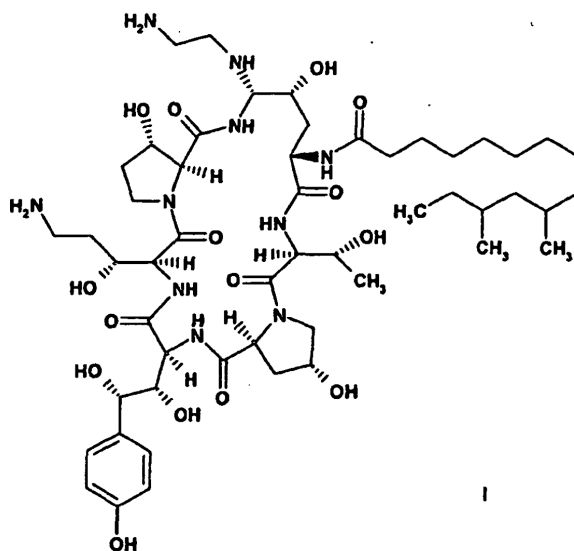
Como ventaja adicional, las composiciones de la invención proveen composiciones estables que muestran una baja cantidad de impurezas totales en donde el principal producto de degradación de la caspofungina - denominado aquí también como CAF-42 -, el cual es el resultado de la división de la etilén diamina también es significativamente reducido en las composiciones de las invenciones que están sustancialmente libres de cualquier agente regulador adicional o cualquier agente modificador del pH (véanse Ejemplo 12 y Tabla 5). La alta estabilidad de las composiciones de la invención también es demostrado por su alto contenido de ingrediente activo mantenido durante el almacenamiento. Esta estabilidad favorable de las composiciones de la invención que están libres de cualquier modificador adicional de pH se obtiene sin la necesidad de agregar ningún agente regulador adicional lo cual generalmente requiere dos etapas de ajuste de pH. Así, el tiempo para preparar las formas líquidas de tales composiciones farmacéuticas - las cuales son adecuadas para liofilización como se describe aquí - se estima que se reducen en al menos 10%. Consecuentemente, las composiciones de la invención son adecuadas para la manufactura por métodos más simples en comparación con los procesos de la técnica anterior.

Como ventaja adicional, las composiciones farmacéuticas de la invención libres de cualquier modificador de pH, muestran una alta pureza en términos de menor formación de impurezas tales como por ejemplo el dímero 1 de CAF en comparación con formulaciones de caspofungina convencionales que comprenden un regulador de acetato adicional (véase Ejemplo 13).

Los presentes inventores también han encontrado que las composiciones farmacéuticas de la invención, en particular en la forma de un polvo liofilizado que ha sido reconstituido con agua para inyección o con solución salina fisiológica muestran buena estabilidad en términos de mantener el pH a aproximadamente el mismo valor durante un almacenamiento de 2 días a 25°C independientemente de la ausencia de cualquier regulador adicional, por ejemplo regulador de acetato. Se ha observado adicionalmente que las soluciones reconstituidas de acuerdo con la invención que están sustancialmente libres o completamente libres tanto de modificador adicional de pH como de cualquier agente regulador adicional, muestran sorprendentemente buena estabilidad también en términos de baja cantidades de impurezas totales y/o del producto de degradación principal CAF-42 y/o de la impureza del dímero 1 de CAF.

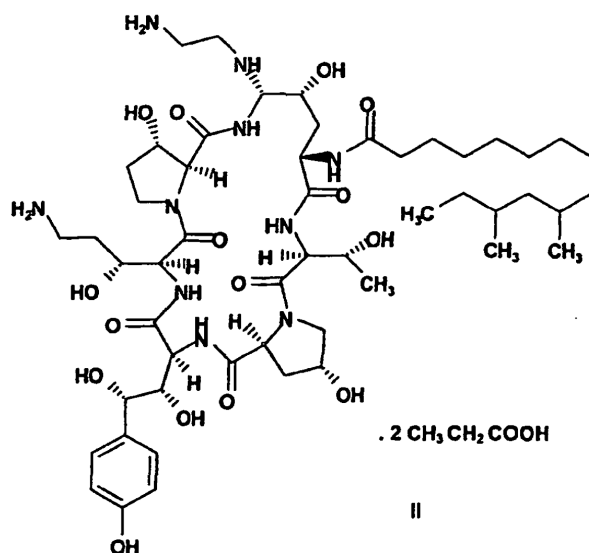
Los inventores también han encontrado una novedosa sal de un compuesto de la Fórmula I, a saber una sal de adición ácida con ácido propiónico la cual es adecuada para las composiciones farmacéuticas tales como se describen aquí.

- 5 Así, en un aspecto adicional, la descripción divulga una sal novedosa de caspofungina, que es un compuesto de la Fórmula I,



en la forma de una sal de adición ácida con ácido propiónico. Dicha sal novedosa también se denomina como propionato de caspofungina.

- 10 El propionato de caspofungina comprende la caspofungina de la Fórmula I y ácido propiónico en una relación molar de aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:3, más preferiblemente desde aproximadamente 1:1.5 hasta aproximadamente 1:2.5, por ejemplo de 1:1.8 a 1:2.2, lo más preferiblemente de aproximadamente 1:2, esta última puede ser definida como dipropionato de caspofungina y puede corresponder a un compuesto de la Fórmula II.



El compuesto de la Fórmula II también se denomina como dipropionato de caspofungina.

- 15 También se divulga una caspofungina de la Fórmula I en la forma de su sal de adición ácida con ácido propiónico y/o propionato de caspofungina tal como se describe anteriormente preferiblemente en una forma cristalina o en una forma amorfa.

5 Los términos “propionato de caspofungina” tal como se utilizan aquí se entienden con el significado de la sal novedosa de caspofungina y se entiende que incluyen “un compuesto de la Fórmula I en la forma de una sal de adición ácida con ácido propiónico”, en particular en donde la relación molar de caspofungina de la Fórmula 1 al ácido propiónico puede ser aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:3, “un compuesto de la Fórmula II” y “dipropionato de caspofungina”. El término “aducto de caspofungina ácido propiónico” tal como se utiliza aquí debe entenderse con el significado de una sal de adición ácida de caspofungina con ácido propiónico.

10 El propionato de caspofungina, en particular el dipropionato de caspofungina en forma cristalina puede ser caracterizado por los datos de ^1H -RMN (CD_3OD , 300 MHz) y/o por los datos de ^{13}C -RMN data (CD_3OD , 75 MHz) como se muestra en la Tabla 10 más abajo. El dipropionato de caspofungina ha sido preparado como se describe en el Ejemplo 17.

Tabla 10: datos de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de dipropionato de caspofungina

		Dipropionato de CAF de formula II	Dipropionato de CAF de formula II			
		Datos de ^{13}C -RMN	Datos de ^1H -RMN data			
		[PPM]	[PPM]		[PPM]	
1	C=O	173.2				
2	CH-N	50.2	4.51	m		
3	CH ₂	34.8	2.05	m	1.84	m
4	CH-O	69.1	4.03	m		
5	CH-N	63.4	4.69	d		
7	C=O	172.7				
8	CH-N	68.3	4.20	d		
9	CH-O	74.1	4.32	m		
10	CH ₂	33.6	2.25	m	2.00	m
11	CH ₂ -N	46.0	3.85	t		
13	C=O	167.9				
14	CH-N	55.1	4.94	d		
16	C=O	171.7				
17	CH-N	55.0	4.34	m		
19	C=O	172.5				
20	CH-N	61.7	4.57	m		
21	CH ₂	37.5	2.45	m	2.07	m
22	CH-O	70.3	4.58	m		

ES 2 401 299 T3

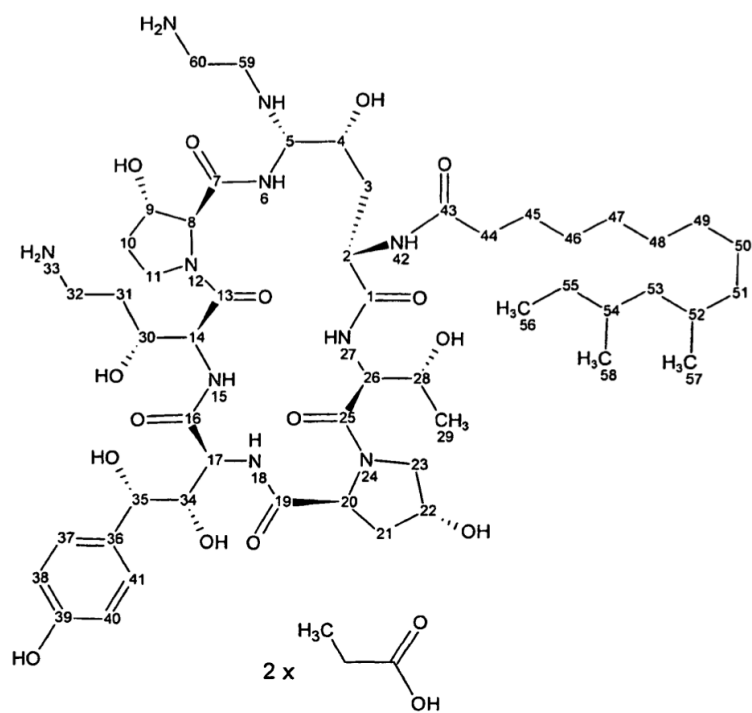
(continuación)

		Dipropionato de CAF de formula II		Dipropionato de CAF de formula II			
		Datos de ¹³ C-RMN		Datos de ¹ H-RMN data			
		[PPM]		[PPM]		[PPM]	
23	CH ₂ -N	56.1		4.00	m	3.80	M
25	C=O	171.8					
26	CH-N	57.3		5.00	d		
28	CH-O	67.2		4.62	m		
29	CH ₃	18.9		1.20	d		
30	CH-O	71.1		4.08	m		
31	CH ₂	29.9		2.04	m	1.85	m
32	CH ₂ -N	38.0		3.07	t		
34	CH-O	76.3		4.24	dd		
35	CH-O	74.6		4.34	m		
36	=Cq	132.0					
37	=CH	128.6		7.14	m		
38	=CH	115.2		6.77	m		
39	=Cq	157.5					
40	=CH	115.2		6.77	m		
41	=CH	128.6		7.14	m		
43	C=O	175.3					
44	CH ₂	35.9		2.26	m		
45	CH ₂	26.1		1.61	m		
46	CH ₂	29.3		1.3	m		
47	CH ₂	29.6		1.3	m		
48	CH ₂	29.8		1.3	m		
49	CH ₂	30.2		1.3	m		

(continuación)

		Dipropionato de CAF de formula II	Dipropionato de CAF de formula II			
		Datos de ¹³ C-RMN	Datos de ¹ H-RMN data			
		[PPM]	[PPM]		[PPM]	
50	CH ₂	27.0	1.31	m		
51	CH ₂	37.1	1.33	m	1.08	m
52	CH	30.2	1.50	m		
53	CH ₂	44.9	1.26	m	0.94	m
54	CH	31.9	1.44	m		
55	CH ₂	29.4	1.3	m	1.12	m
56	CH ₃	10.6	0.9	t		
57	CH ₃	19.7	0.88	d		
58	CH ₃	19.2	0.88	d		
59	CH ₂ -N	43.2	2.91	m	2.81	m
60	CH ₂ -N	39.5	2.99	m		
PRA	C=O	182.2				
PRA	CH ₂	30.6	2.19	q		
PRA	CH ₃	10.1	1.11	t		

5 En la Tabla 10: PARA = ácido propiónico; [PPM] = unidad de desplazamiento químico en partes por millón; m = multiplete, d = doblete, dd = doblete de doblete, t = triplete, q = cuarteto. Los números indican los números en la fórmula estructural IV los cuales son la base para la asignación de señales.



El propionato de caspofungina, en particular en forma cristalina, puede ser caracterizada por el triplete a aproximadamente 1.11 ppm originado desde el grupo metilo de ácido propiónico y el cuarteto en aproximadamente 2.19 originado desde el grupo metileno del ácido propiónico en su espectro de ^1H -RMN como se muestra en la Tabla 10.

- 5 El propionato de caspofungina, en particular en forma cristalina también puede ser caracterizado por las señales a aproximadamente 10.1, 30.6 y 182.2 ppm originándose desde el grupo metilo, el grupo metileno y el grupo carboxilo del ácido propiónico respectivamente, en su espectro de ^{13}C -RMN como se muestra en la Tabla 10.

- 10 El propionato de caspofungina, en particular el dipropionato de caspofungina en forma cristalina puede ser caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la Figura 5. El dipropionato de caspofungina ha sido preparado como se describe en el Ejemplo 17 donde también se describe el método de medición de XRPD.

El propionato de caspofungina, en particular el dipropionato de caspofungina en forma cristalina puede ser caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) que tiene picos de intensidad en valores expresados en grados 2-theta de aproximadamente 2.92, 5.04, 5.88, 9.02 y 10.23.

- 15 Alternativamente, el propionato de caspofungina, en particular el dipropionato de caspofungina de forma cristalina puede ser caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) que tiene picos de intensidad en valores expresados en grados 2-theta de 2.9 ± 0.2 , 5.0 ± 0.2 , 5.9 ± 0.2 , 9.0 ± 0.2 y 10.2 ± 0.2 , e.g.o f 2.9 ± 0.1 , 5.0 ± 0.1 , 5.9 ± 0.1 , 9.0 ± 0.1 y 10.2 ± 0.1 .

- 20 El propionato de caspofungina cristalino, en particular el dipropionato de caspofungina cristalino, puede ser caracterizado adicionalmente porque los cristales son prismas que pueden formar aglomerados los cuales fácilmente fluyen y son libremente solubles en agua. Así, la descripción divulga propionato de caspofungina cristalina que es fácil de manipular, por ejemplo durante la preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden propionato de caspofungina como ingrediente activo. El propionato de caspofungina cristalino tiene la ventaja de que es más estable que la forma amorfa.

- 25 El propionato de caspofungina cristalino puede ser caracterizado por una relación molar definida de caspofungina de la Fórmula I a ácido propiónico de aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:3, preferiblemente de aproximadamente 1:1.5 hasta aproximadamente 1:2.5, por ejemplo de 1:1.8 a 1:2.2, más preferiblemente de aproximadamente 1:2. Este último puede ser definido como dipropionato de caspofungina y puede corresponder a un compuesto de la Fórmula II. Tal relación molar definida de la caspofungina de la Fórmula I al ácido propiónico - además de la fácil fluidez y solubilidad libre en agua antes mencionadas - hace que el propionato de caspofungina cristalino, en particular el dipropionato de caspofungina cristalino, sea particularmente ventajoso para uso en la preparación de una composición farmacéutica como se describe aquí.

5 El propionato de caspofungina cristalino, en particular el dipropionato de caspofungina, muestra un alto grado de cristalinidad. Por lo tanto, también se describe aquí una forma cristalina de propionato de caspofungina, en particular de dipropionato de caspofungina, que comprende menos de 5%, en particular menos de 1% de propionato de caspofungina amorfa, en particular de dipropionato de caspofungina amorfo. Se describe una forma cristalina de propionato de caspofungina, en particular de dipropionato de caspofungina que está sustancialmente o completamente libre de cualquier propionato de caspofungina amorfo, en particular de dipropionato de caspofungina amorfo. El propionato de caspofungina cristalino, en particular el dipropionato de caspofungina cristalino que está sustancialmente o completamente libre de propionato de caspofungina amorfo y/o dipropionato de caspofungina amorfo muestra buena estabilidad.

10 El propionato de caspofungina amorfo, en particular el dipropionato de caspofungina amorfo, es libremente soluble en agua y es fácil de manipular, por ejemplo, durante la preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden propionato de caspofungina como ingrediente activo. Un propionato de caspofungina amorfo puede ser caracterizado por una relación molar de caspofungina de la Fórmula I y ácido propiónico de aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:3, preferiblemente aproximadamente 1:1.5 hasta aproximadamente 1:2.5, por ejemplo de 15 1:1.8 a 1:2.2, más preferiblemente aproximadamente 1:2. Este último puede ser definido como dipropionato de caspofungina y puede corresponder a un compuesto de Fórmula II.

20 El propionato de caspofungina amorfo, en particular el dipropionato de caspofungina puede demostrar una relación molar definida de caspofungina de la Fórmula I y ácido propiónico en el rango que se describió anteriormente. Dicho propionato de caspofungina amorfo que tiene dicha relación molar definida puede ser obtenida por conversión del propionato de caspofungina cristalino, en particular de dipropionato de caspofungina cristalino, en una forma amorfa del mismo disolviendo el propionato de caspofungina cristalino o el dipropionato de caspofungina cristalino en agua y liofilizando subsecuentemente la solución obtenida de acuerdo con métodos conocidos. Consecuentemente, el propionato de caspofungina amorfo, en particular el dipropionato de caspofungina amorfo, que tiene dicha relación molar definida es particularmente adecuado para la preparación de composiciones farmacéuticas tal como se describen aquí.

25 El propionato de caspofungina amorfo, en particular el dipropionato, puede ser preparado sin trazas detectables de propionato de caspofungina cristalino, en particular de dipropionato de caspofungina cristalino. También se divulga una forma amorfa de propionato de caspofungina, en particular de dipropionato de caspofungina que comprende menos de 5%, en particular menos de 1 % de propionato de caspofungina cristalino, en particular de dipropionato de caspofungina cristalino. Se divulga una forma amorfa de propionato de caspofungina, en particular de dipropionato de caspofungina que está sustancialmente o completamente libre de cualquier propionato de caspofungina cristalino, en particular de dipropionato de caspofungina cristalino.

30 El propionato de caspofungina por ejemplo en forma cristalina o amorfa, puede comprender adicionalmente solventes residuales, por ejemplo, solventes orgánicos residuales, tales como un alcohol C₁ - C₄, por ejemplo metanol o etanol o un ácido acético C₁ - C₄, alquil éster, por ejemplo acetato de etilo, y/o agua. En un aspecto, el propionato de caspofungina puede contener hasta aproximadamente 10%, por ejemplo hasta 10%, tal como hasta aproximadamente 5%, por ejemplo hasta 5% de solvente inorgánico residuales, y/o hasta aproximadamente 10%, por ejemplo aproximadamente 1% hasta aproximadamente 10%, tal como aproximadamente 2% hasta aproximadamente 8% de agua, en donde el % es porcentaje en peso. El contenido de agua puede ser medido de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo de acuerdo con Karl Fischer. Los solventes orgánicos residuales pueden ser medidos por métodos conocidos, por ejemplo por cromatografía de gases GC con espacio de cabeza utilizando una columna capilar DB-Wax. Sin querer estar limitados por la teoría, la presente invención considera que las cantidades antes mencionadas de solventes orgánicos residuales, por ejemplo de etanol o acetato de etilo, y/o de agua dentro de la forma cristalina del propionato de caspofungina pueden tener un efecto estabilizador.

35 Por lo tanto, se divulga el propionato de caspofungina, por ejemplo en forma cristalina o en forma amorfa, que comprende hasta aproximadamente 10%, por ejemplo hasta 10%, tal como hasta aproximadamente 5%, por ejemplo hasta 5% de solventes orgánicos residuales, preferiblemente de un alcohol C₁ - C₄ por ejemplo metanol o etanol, o de un alquil éster C₁ - C₄ de ácido acético, por ejemplo, acetato de etilo y/o hasta aproximadamente 10%, por ejemplo aproximadamente 1% hasta aproximadamente 10%, tal como aproximadamente 2% hasta aproximadamente 8%, por ejemplo 2% hasta aproximadamente 8% de agua, en donde el % es porcentaje en peso.

40 El propionato de caspofungina, por ejemplo en forma cristalina o en forma amorfa, puede estar sustancialmente libre de solventes orgánicos residuales.

45 Los solventes orgánicos residuales y/o agua en exceso pueden ser eliminados del propionato de caspofungina cristalina por métodos de secado conocidos, por ejemplo, por secado in vacuo, o por ejemplo aplicando un flujo de nitrógeno de acuerdo con métodos conocidos. Alternativamente, los solventes orgánicos residuales pueden ser eliminados del propionato de caspofungina cristalina pasando nitrógeno húmedo de aproximadamente 20% hasta aproximadamente 45%, por ejemplo de aproximadamente 30% hasta aproximadamente 50% de humedad relativa, a

una temperatura de aproximadamente 0°C hasta aproximadamente 30°C, por ejemplo de aproximadamente 10°C hasta aproximadamente 25°C por ejemplo a temperatura ambiente, tal como a 25°C ± 5% a través del producto cristalino sólido obtenido por los procesos descritos aquí para obtener propionato de caspofungina cristalina que tiene un contenido de solvente residuales de acuerdo con las guías ICH (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Harmonized Tripartite Guideline, Impurities: Guideline for Residual Solvents, Q3C(R3), Current Step 4 version, Parent Guideline dated 17 July 1997). Alternativamente, los solventes residuales pueden ser eliminados del propionato de caspofungina cristalina exponiendo dicho propionato de caspofungina cristalina a una humedad relativa de aproximadamente 20% hasta aproximadamente 80%, preferiblemente de aproximadamente 30% hasta aproximadamente 50%, a una temperatura de aproximadamente 0°C hasta aproximadamente 30°C, por ejemplo desde aproximadamente 10°C hasta aproximadamente 25°C, por ejemplo a temperatura ambiente tal como a 25°C ± 5°C, para obtener propionato de caspofungina cristalino que tiene un contenido de solventes residuales de acuerdo con las guías ICH antes mencionadas. Opcionalmente, el propionato de caspofungina cristalino tal como se obtiene después de la aplicación de flujo de nitrógeno húmedo o después de la exposición a humedad tal como se describió anteriormente puede ser convertido adicionalmente en una forma amorfa por disolución en agua y liofilización tal como se describe anteriormente con el fin de proveer propionato de caspofungina amorfo, en particular dipropionato de caspofungina amorfo, que está sustancialmente o completamente libre de solventes orgánicos residuales y que es particularmente adecuado para la preparación de composiciones farmacéuticas como se describen aquí.

La presente invención provee adicionalmente una composición farmacéutica que comprende propionato de caspofungina por ejemplo en forma cristalina o amorfa y opcionalmente de manera adicional una o más excipientes farmacéuticamente aceptables conocidos en el arte. En un aspecto preferido, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención comprende propionato de caspofungina en forma cristalina o en forma amorfa y adicionalmente uno o más de los excipientes farmacéuticamente aceptables descritos aquí.

La forma amorfa de propionato de caspofungina - cuando está comprendido en una composición farmacéutica como se describe aquí - no muestra picos distintivos en su patrón de XRPD el cual se representa en la Figura 6 en donde la composición farmacéutica que comprende propionato de caspofungina, más particularmente dipropionato de caspofungina, ha sido preparada como se describe en el Ejemplo 21; el método de medición de XRPD se describe en el Ejemplo 17.

En un aspecto preferido, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención es una forma líquida, más preferiblemente en la forma de una solución acuosa. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden existir como una solución lista para el uso, por ejemplo una solución acuosa, para administración parenteral.

En otro aspecto preferido, la composición farmacéutica de la invención está en una forma sólida, preferiblemente en la forma de un polvo liofilizado.

Una composición farmacéutica puede comprender propionato de caspofungina, por ejemplo dipropionato de caspofungina, como ingrediente farmacéuticamente activo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, preferiblemente un agente volumizante que es adecuado y/o efectivo para formar una torta liofilizada, y un regulador adicional, preferiblemente un regulador de propionato como se define más adelante, el cual es efectivo para proveer un valor de pH farmacéuticamente aceptable, por ejemplo proveer un valor de pH en el rango de aproximadamente 5 hasta aproximadamente 8, por ejemplo de aproximadamente 5.5 a aproximadamente 7.5, tal como aproximadamente 5.5 a aproximadamente 7.0, por ejemplo desde aproximadamente 5.5 hasta aproximadamente 6.5, por ejemplo, de aproximadamente 6.0. El regulador, preferiblemente el regulador de propionato, contribuye a la capacidad del regulador de la composición farmacéutica.

Alternativamente, una composición farmacéutica puede comprender propionato de caspofungina, por ejemplo dipropionato de caspofungina, como ingrediente farmacéuticamente activo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, preferiblemente un agente volumizante que es adecuado y/o efectivo para formar una torta liofilizada, y un modificador adicional de pH, por ejemplo, ácido propiónico, el cual es efectivo para ajustar el valor de pH a un valor de pH farmacéuticamente aceptable tal como se describió aquí. El termino modificador de pH tal como se utiliza aquí está definido anteriormente.

La composición farmacéutica de la invención comprende propionato de caspofungina, por ejemplo dipropionato de caspofungina como ingrediente farmacéuticamente activo y un excipiente farmacéuticamente aceptable el cual es adecuado y/o efectivo para formar una torta liofilizada, en donde dicha composición farmacéutica está sustancialmente libre de un regulador adicional o modificador de pH. "Sustancialmente libre" tal como se utiliza aquí se entiende con el significado de que no se agrega una cantidad adicional de un regulador o de un modificador de pH, por ejemplo de un regulador de propionato o de ácido propiónico, para formar la composición farmacéutica de la invención.

Un excipiente preferido de la composición farmacéutica de la invención es un agente volumizante que es efectivo

para formar una torta liofilizada; tales agentes volumizantes preferidos se describen anteriormente.

Las composiciones de la invención pueden comprender adicionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales, incluyendo diluyentes o vehículos conocidos en la técnica adecuados para composiciones previstas para administración parenteral tales como formulaciones inyectables para administración intramuscular, subcutánea, intravenosa, intraperitoneal o intramuscular. Excipientes adecuados así como solventes y/o diluyentes adecuados se describen anteriormente. Solventes y/o diluyentes preferidos usados para la reconstitución de las composiciones farmacéuticas de la invención en la forma de un polvo liofilizado y/o para dilución posterior de la solución reconstituida obtenida de esa manera son: agua destilada y/o estéril para inyección, agua bacterioestática para inyección que comprende opcionalmente metilparabeno y/o propilparabeno y/o 0.9% de alcohol bencílico, o solución salina normal o solución salina fisiológica, por ejemplo, una solución al 0.9% de cloruro de sodio, o una solución al 0.45% o al 0.225% de cloruro de sodio o solución de Ringer y/o solución de Ringer lactato, tal como se define en las reivindicaciones.

Una composición preferida de la invención es una solución acuosa que comprende propionato de caspofungina, particularmente dipropionato de caspofungina, en una concentración correspondiente a 0.1 mg/ml a 500 mg/ml, por ejemplo aproximadamente 10 mg/ml hasta aproximadamente 200 mg/ml, preferiblemente 20 mg/ml a 60 mg/ml, más preferiblemente de manera aproximada 22 mg/ml hasta aproximadamente 35 mg/ml, lo más preferiblemente a aproximadamente 25 mg/ml hasta aproximadamente 30.6 mg/ml o a 42 mg/ml de caspofungina calculada como base.

Más preferiblemente la solución acuosa antes descrita también comprende agentes volumizantes que están presentes en una concentración de 10 mg/ml hasta 200 mg/ml, preferiblemente en concentración de aproximadamente 20 mg/ml hasta 60 mg/ml, por ejemplo de aproximadamente 25 mg/ml hasta aproximadamente 55 mg/ml, más preferiblemente aproximadamente 30 mg/ml hasta aproximadamente 52 mg/ml, lo más preferiblemente desde aproximadamente 32.5 mg/ml, de aproximadamente 39.4 mg/ml o de 50 mg/ml. Preferiblemente, los agentes volumizantes son una mezcla de manitol y sacarosa, preferiblemente en una relación molar de aproximadamente 1:2 hasta aproximadamente 2:1, más preferiblemente de aproximadamente 1:1.

En un aspecto preferido, la invención se relaciona así con una composición en la forma de una solución acuosa que comprende:

I) propionato de caspofungina, por ejemplo dipropionato de caspofungina, en una concentración correspondiente a 0.1 mg/ml hasta 500 mg/ml, por ejemplo de aproximadamente 10 mg/ml hasta aproximadamente 200 mg/ml, preferiblemente 20 mg/ml hasta 60 mg/ml, más preferiblemente aproximadamente 22 mg/ml hasta aproximadamente 45 mg/ml, más preferiblemente aproximadamente 25 mg/ml, hasta aproximadamente 30.6 mg/ml o de 42 mg/ml de caspofungina calculada como caspofungina base, y

II) 10 mg/ml hasta 200 mg/ml, preferiblemente aproximadamente 20 mg/ml hasta 60 mg/ml, por ejemplo de aproximadamente 25 mg/ml hasta aproximadamente 55 mg/ml, más preferiblemente aproximadamente 30 mg/ml hasta aproximadamente 52 mg/ml, más preferiblemente aproximadamente 32.5 mg/ml, hasta aproximadamente 39.4 mg/ml o de 50 mg/ml de un excipiente que es un agente volumizante, preferiblemente una mezcla de agentes volumizantes, siendo efectivos para formar una torta liofilizada.

y agua.

Preferiblemente, el agente volumizante utilizado en el componente II) es una mezcla de agentes volumizantes, más preferiblemente una mezcla de manitol y sacarosa, preferiblemente en una relación molar de aproximadamente 1:2 hasta aproximadamente 2:1, más preferiblemente de aproximadamente 1:1.

Así, una composición en la forma de una solución acuosa comprende los componentes I) y II) y un regulador, preferiblemente un regulador de propionato, presentes en una cantidad farmacéuticamente aceptable, y agua. Para proveer una cantidad farmacéuticamente aceptable de un regulador de propionato efectivo para alcanzar el valor de pH deseado, pueden utilizarse cantidades adecuadas de ácido propiónico e hidróxido de sodio, o de ácido propiónico o de propionato de sodio y un ácido inorgánico fuerte, por ejemplo HCl. Preferiblemente, el regulador de propionato se prepara agregando una cantidad adecuada de ácido propiónico y de NaOH a la solución acuosa antes descrita para proveer un valor de pH de aproximadamente 5 hasta aproximadamente 7, preferiblemente desde aproximadamente 5.5 hasta aproximadamente 6.5, más preferiblemente de aproximadamente 6.0. La preparación de la solución acuosa que comprende el regulador adicional, preferiblemente el regulador de propionato, pueden llevarse a cabo de manera análoga a por ejemplo de acuerdo con el proceso descrito por ejemplo en la Patente Europea EP 0,904,098 B1, o por ejemplo como se describe en el Ejemplo 20. El regulador, preferiblemente regulador de propionato está presente preferiblemente en el rango de aproximadamente 1 mmol/L hasta aproximadamente 200 mmol/L, más preferiblemente en el rango de aproximadamente 12.5 mmol/L hasta aproximadamente 100 mmol/L, lo más preferiblemente en el rango de aproximadamente 15 mmol/L hasta

aproximadamente 50 mmol/L, por ejemplo de aproximadamente 17 mmol/L hasta aproximadamente 25 mmol/L. El regulador está previsto para agregar alguna capacidad de regulación adicional a la composición I.

5 Otra composición en la forma de una solución acuosa puede comprender los componentes antes descritos I) y II) y el modificador de pH, preferiblemente ácido propiónico, presente en una cantidad farmacéuticamente aceptable la cual es efectiva para proveer un valor de pH, el cual es necesario para ajustar un valor de pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 7, preferiblemente aproximadamente 5.5 hasta aproximadamente 6.5, más preferiblemente de aproximadamente 6.0, y agua. Modificadores de pH preferidos son ácido propiónico o ácido clorhídrico, más preferiblemente ácido propiónico. Preferiblemente como el modificador de pH adicional está presente en una cantidad por encima o debajo de 0.3 moles equivalentes de propionato de caspofungina, en particular propionato de caspofungina. La relación molar del propionato de caspofungina, en particular el dipropionato de caspofungina al modificador de pH adicional puede ser más de 2:1, tal como más de 3:2, preferiblemente más de 4:1, 5:1, 8:1 o 10:1, en particular más de 25:1. El modificador de pH, preferiblemente ácido propiónico, puede estar preferiblemente presente en el rango de aproximadamente hasta 5 mmol/L, por ejemplo de aproximadamente 2 mmol/L a aproximadamente 4 mmol/L, preferiblemente de aproximadamente 3 mmol/L. La preparación de la solución acuosa que comprende el modificador de pH adicional, preferiblemente ácido propiónico, puede ser llevada a cabo de forma análoga, por ejemplo de acuerdo con los procesos aquí descritos, por ejemplo en los Ejemplo 2 y 3, o como se describe en el Ejemplo 21.

20 En una realización preferida, la composición de la invención en la forma de una solución acuosa comprende los componentes antes descritos I) y II) y agua, pero está sustancialmente libre y/o completamente libre de cualquier regulador adicional o cualquier modificador de pH adicional. Dichas composiciones libres de cualquier regulador adicional o cualquier modificador de pH adicional pueden prepararse por procesos análogos, por ejemplo, de acuerdo con los procesos aquí descritos, por ejemplo en el Ejemplo 4 o 14, o por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 22.

Realizaciones particularmente preferidas de la composición de la invención comprende:

- 25 xi) propionato de caspofungina en particular dipropionato de caspofungina, en una concentración de aproximadamente 28.4 mg/ml correspondiente a aproximadamente 25 mg/ml de caspofungina calculada como base, y aproximadamente 32.5 mg/ml de un agente volumizante que es una mezcla de aproximadamente 13 mg/ml de manitol y de aproximadamente 19.5 mg/ml de sacarosa y agua; o
- 30 xii) propionato de caspofungina en particular dipropionato de caspofungina, en una concentración de aproximadamente 34.8 mg/ml correspondiente a aproximadamente 30.6 mg/ml de caspofungina calculada como base, y aproximadamente 39.4 mg/ml de un agente volumizante que es una mezcla de aproximadamente 15.8 mg/ml de manitol y de aproximadamente 23.6 mg/ml de sacarosa y agua; o
- 35 xiii) propionato de caspofungina en particular dipropionato de caspofungina, en una concentración de aproximadamente 47.7 mg/ml correspondiente a aproximadamente 42 mg/ml de caspofungina calculada como base, y aproximadamente 50 mg/ml de un agente volumizante que es una mezcla de aproximadamente 20 mg/ml de manitol y de aproximadamente 30 mg/ml de sacarosa y agua.

40 Las composiciones de la invención en la forma de una solución acuosa como se describió anteriormente se llenan preferiblemente en viales en un volumen de aproximadamente 0.1 ml hasta aproximadamente 15 ml, por ejemplo desde aproximadamente 0.3 ml hasta aproximadamente 9 ml, preferiblemente desde aproximadamente 0.1 ml hasta aproximadamente 3.3 ml, más preferiblemente desde aproximadamente 0.3 ml hasta aproximadamente 3 ml por vial,

- 45 - por ejemplo en un volumen preferiblemente de aproximadamente 0.476 ml por vial de composición xiii) para obtener una composición farmacéutica que comprende propionato de caspofungina, por ejemplo dipropionato de caspofungina, en una cantidad correspondiente a aproximadamente 20 mg de caspofungina calculada como caspofungina base; o
- 50 - por ejemplo en un volumen preferiblemente de aproximadamente 1.25 ml por vial de composición xiii), o alternativamente en un volumen preferiblemente de aproximadamente 1.714 ml por vial de composición xii), o alternativamente en un volumen preferiblemente de aproximadamente 2.1 ml por vial de composición xi), para obtener una composición farmacéutica que comprende propionato de caspofungina, por ejemplo dipropionato de caspofungina, en una cantidad correspondiente a aproximadamente 52.5 mg de caspofungina calculada como caspofungina base; o
- por ejemplo en un volumen preferiblemente de aproximadamente 1.75 ml por vial de composición xiii), o alternativamente en un volumen preferiblemente de aproximadamente 2.4 ml por vial de composición xii), o alternativamente en un volumen preferiblemente de aproximadamente 2.94 ml por vial de composición xi) para

obtener una composición farmacéutica que comprende propionato de caspofungina, por ejemplo dipropionato de caspofungina, en una cantidad correspondiente a aproximadamente 73.5 mg de caspofungina calculada como caspofungina base; o

- 5 - por ejemplo en un volumen preferiblemente de aproximadamente 0.25 ml por vial de composición xiii), o alternativamente en un volumen preferiblemente de aproximadamente 0.343 ml por vial de composición xii), o alternativamente en un volumen preferiblemente de aproximadamente 0.42 ml por vial de composición xi), para obtener una composición farmacéutica que comprende propionato de caspofungina, por ejemplo dipropionato de caspofungina, en una cantidad correspondiente a aproximadamente 10.5 mg de caspofungina calculada como caspofungina base; o
- 10 - por ejemplo en un volumen preferiblemente de aproximadamente 8.75 ml por vial de composición xiii), o alternativamente en un volumen preferiblemente de aproximadamente 12 ml de composición xii), o alternativamente en un volumen preferiblemente de aproximadamente 14.7 ml de composición xi) para obtener una composición farmacéutica que comprende propionato de caspofungina, por ejemplo dipropionato de caspofungina, en una cantidad correspondiente a aproximadamente 367.5 mg de caspofungina calculada como caspofungina base.

Las composiciones de la invención en la forma de una solución acuosa, por ejemplo como las composiciones xi), xii) o xiii) puede llenarse también en viales en volúmenes en ml que son diferentes de los descritos anteriormente de tal manera que puedan obtenerse composiciones farmacéuticas adicionales donde el contenido de propionato de caspofungina, por ejemplo, dipropionato de caspofungina, calculado como caspofungina base por vial puede calcularse fácilmente.

Las composiciones farmacéuticas obtenidas llenando cantidades adecuadas de composiciones de la invención en la forma de una solución acuosa, por ejemplo las composiciones xi), xii) o xiii) tal como se describieron anteriormente en viales que comprenden preferiblemente una dosis unitaria de dipropionato de caspofungina de aproximadamente 11.93 mg a aproximadamente 417.3 mg correspondientes a aproximadamente 10.5 mg hasta aproximadamente 365.5 mg, preferiblemente hasta aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 77 mg, más preferiblemente a aproximadamente 52.5 mg o hasta aproximadamente 73.5 mg de caspofungina calculada como caspofungina base. Dichas composiciones farmacéuticas pueden ser utilizadas para proveer una dosis unitaria y aproximadamente 10 mg, aproximadamente 350 mg, preferiblemente de aproximadamente 50 mg o aproximadamente 70 mg, respectivamente, de caspofungina calculada como caspofungina base, porque incluye en cada una un sobre llenado al 5%. Estas composiciones farmacéuticas pueden ser administradas por vía parenteral como tal, por ejemplo, como una solución lista para el uso y/o pueden ser administrados por vía parenteral después de dilución adicional con los solventes y/o diluyentes aquí descritos.

En un aspecto preferido, las composiciones de la invención en la forma de una solución acuosa, por ejemplo cantidades adecuadas de las composiciones xi), xii) o xiii) tal como se describen anteriormente, se llenan en viales, por ejemplo viales de vidrio, y son liofilizadas subsecuentemente, esto es, secadas por congelación de acuerdo con métodos conocidos para obtener composiciones de acuerdo con la invención en la forma de un polvo liofilizado.

La liofilización puede llevarse cabo, por ejemplo como sigue, por ejemplo análogamente, por ejemplo con el método descrito en el Ejemplo 20; los viales que contienen cantidades adecuadas de una solución acuosa, por ejemplo de las composiciones xi), xii) o xiii), son tapados parcialmente y liofilizados hasta que se forma una torta en el fondo del vial utilizando un secador por congelación comercialmente disponible tal como el secador por congelación Christ Epsilon 2 - 6 D™. En resumen, el secado primario se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente -40°C y un vacío de aproximadamente 0.04 mbar durante aproximadamente 960 minutos. El secado secundario se lleva a cabo a +15°C durante aproximadamente 3 horas a un vacío de aproximadamente 0.011 mbar. Los parámetros del proceso pueden adaptarse, por ejemplo, variando las alturas de llenado de los viales, y el tiempo de procesos para las etapas individuales del secado por congelación puede ajustarse para asegurara un secado completo de las composiciones de acuerdo con métodos conocidos.

Así, la presente invención proporciona adicionalmente - en un aspecto preferido - una composición farmacéutica en una forma sólida, por ejemplo en la forma de un polvo, preferiblemente en la forma de un polvo liofilizado el cual es obtenible, preferiblemente obtenido, por liofilización en las composiciones de la invención de la forma de una solución acuosa, preferiblemente de las composiciones xi), xii) o xiii) tal como se describieron anteriormente. Dicho polvo liofilizado es adecuado para hacer un líquido para administración parenteral, tal como formulaciones inyectables para administración subcutánea, intravenosa, intraperitoneal o intramuscular, preferiblemente administración intravenosa.

Preferiblemente la composición farmacéutica en la forma de un polvo liofilizado comprende dipropionato de caspofungina en una dosis unitaria de aproximadamente 11.93 mg hasta aproximadamente 417.3 mg, preferiblemente de aproximadamente 56.8 mg hasta aproximadamente 87.43 mg, más preferiblemente de

aproximadamente 59.61 mg o de aproximadamente 83.46 mg correspondiente a aproximadamente 10.5 mg hasta aproximadamente 367.5 mg, preferiblemente 50 mg hasta aproximadamente 77 mg, más preferiblemente aproximadamente 52.5 mg o aproximadamente 73.5 mg, respectivamente, de caspofungina calculada como caspofungina base. Dichas composiciones farmacéuticas pueden ser utilizadas para proveer una dosis unitaria de

5 aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 750 mg, preferiblemente de 50 mg o aproximadamente de 70 mg, respectivamente, de caspofungina calculada como caspofungina base, después de la reconstitución con 10.5 ml de los solventes aquí descritos, por ejemplo solventes acuosos, y la extracción de 10 ml de la solución reconstituida para administración aun paciente y para dilución posterior puesto que incluía en un sobrellenado de 5%.

Un polvo liofilizado puede comprender una dosis unitaria de dipropionato de caspofungina de aproximadamente

10 56.78 mg hasta aproximadamente 62.45 mg, preferiblemente de aproximadamente 59.61 mg correspondientes a aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 55 mg, preferiblemente a 52.5 mg de caspofungina calculada como base, respectivamente, y puede comprender adicionalmente aproximadamente 23.8 mg hasta aproximadamente 28.7 mg, preferiblemente alrededor de 25 mg hasta aproximadamente 28 mg de manitol y aproximadamente 35.6 mg hasta aproximadamente 43 mg, preferiblemente aproximadamente 37 mg hasta

15 aproximadamente 41 mg de sacarosa, y puede comprender adicionalmente aproximadamente 2.23 mg hasta aproximadamente 2.75 mg, preferiblemente aproximadamente 2.3 mg hasta aproximadamente 2.6 mg de ácido propiónico. Dicho ácido propiónico adicional - el cual es parte del regulador adicional de propionato - está presente en una cantidad que es efectiva para proveer un valor de pH de 5 a 8, preferiblemente de 6.0 a 7.5, cuando el polvo liofilizado anterior es reconstituido con aproximadamente 10.5 ml de un solvente o diluyente acuoso tal como se describió aquí. El polvo liofilizado descrito anteriormente puede comprender así aproximadamente 9 mg hasta aproximadamente 10.2 mg, preferiblemente desde aproximadamente 9.4 mg hasta aproximadamente 9.7 mg de ácido propiónico total el cual - adicionalmente a las cantidades anteriormente descritas de ácido propiónico derivó del regulador de propionato - incluye también el ácido propiónico derivado del contraíón de dipropionato de caspofungina comprendido en la composición farmacéutica. El polvo liofilizado puede comprender 59.61 mg de propionato de caspofungina correspondiente a 52.5 mg de caspofungina calculada como base, y puede comprender

20 adicionalmente una mezcla de 25 mg de manitol y 37.5 mg de sacarosa, o de 27 mg de manitol y 40.5 mg de sacarosa, o de 27.3 mg de manitol y 40.95 mg de sacarosa, y puede comprender adicionalmente 2.31 mg o 2.58 mg o 2.5 mg, respectivamente, de ácido propiónico que es parte del regulador del propionato. Dichos polvos liofilizados pueden comprender así 9.43 mg o 9.62 mg o 9.7 mg, respectivamente, del ácido propiónico total que incluye 7.11 mg del ácido propiónico derivado del contraíón propionato del dipropionato de caspofungina.

25

30

Otro polvo liofilizado puede comprender, una dosis unitaria del dipropionato de caspofungina de alrededor de 56.78 mg hasta aproximadamente 62.45 mg, preferiblemente desde aproximadamente 59.61 mg correspondientes a aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 55 mg, preferiblemente a aproximadamente 52.5 mg de caspofungina calculada como base, respectivamente, y puede comprender adicional aproximadamente 23.8 mg

35 hasta aproximadamente 28.7 mg, preferiblemente aproximadamente 25 mg hasta aproximadamente 28 mg de manitol y aproximadamente 35.6 mg hasta aproximadamente 43 mg, preferiblemente aproximadamente 37 hasta aproximadamente 41 mg de sacarosa, y adicionalmente aproximadamente 0.12 mg hasta aproximadamente 0.45 mg, preferiblemente aproximadamente 0.19 mg hasta aproximadamente 0.39 mg de ácido propiónico. Dicho ácido propiónico adicional es un modificador de pH tal como se describió anteriormente y está presente en una cantidad que es efectiva para obtener un valor de pH de 5 a 8, preferiblemente de 6.0 a 7.5, cuando el polvo liofilizado anterior es reconstituido con aproximadamente 10.5 ml de un solvente o diluyente acuoso descritos aquí. El polvo liofilizado descrito anteriormente puede comprender así aproximadamente 6.9 mg hasta aproximadamente 7.9 mg, preferiblemente aproximadamente 7.3 mg hasta aproximadamente 7.5 de ácido propiónico el cual - adicionalmente a las cantidades anteriormente descritas de ácido propiónico que son el modificador de pH - incluye también el ácido propiónico derivado del contraíón del propionato de caspofungina comprendido en la composición farmacéutica. El polvo liofilizado puede comprender 59.61 mg de dipropionato de caspofungina correspondientes a 52.5 mg de caspofungina calculada como base, y puede comprender adicionalmente una mezcla de 25 mg de manitol y 37.5 mg de sacarosa, o de 27 mg de manitol y de 40.5 mg de sacarosa, o de 27.3 mg de manitol y de 40.95 mg de sacarosa, y puede comprender adicionalmente de forma aproximada 0.29 mg a aproximadamente 0.31 mg o

40 aproximadamente 0.32 mg de ácido propiónico que es el modificador de pH. Dichos polvos liofilizados pueden comprender así aproximadamente 7.40 mg o aproximadamente 7.43 mg o aproximadamente 7.44 mg, respectivamente, de ácido propiónico total que incluye 7.11 mg de ácido proiónico derivado del contraíón propionato del dipropionato de caspofungina.

45

50

Una realización preferida, el polvo liofilizado de acuerdo con la invención comprende una dosis unitaria de dipropionato de caspofungina de aproximadamente 56.78 mg hasta aproximadamente 62.45 mg, preferiblemente de aproximadamente 59.61 mg correspondientes al 50 mg hasta aproximadamente 55 mg, preferiblemente a aproximadamente 52.5 mg de caspofungina calculada como base, respectivamente, y comprende adicionalmente aproximadamente 23.8 mg hasta aproximadamente 28.7 mg, preferiblemente aproximadamente 25 mg hasta aproximadamente 28 mg de manitol y aproximadamente 35.6 mg hasta aproximadamente 43 mg, preferiblemente aproximadamente 37 mg hasta aproximadamente 41 mg de sacarosa, pero no comprende ningún ácido propiónico adicional que sea modificador de pH o parte de un regulador de propionato. El polvo liofilizado descrito anteriormente comprende de forma aproximada 6.75 mg hasta aproximadamente 7.47 mg, preferiblemente

55

60

alrededor de 7.11 mg de ácido propiónico total el cual es - en su totalidad - derivado del contraíón propionato del dipropionato de caspofungina comprendido en la composición farmacéutica. Realizaciones específicamente preferidas del polvo liofilizado comprenden 59.61 mg de dipropionato de caspofungina correspondientes a 52.5 mg de caspofungina calculada como base, y comprenden adicionalmente una mezcla de 25 mg de manitol y 37.5 mg de sacarosa, o de 27 mg de manitol y 40.5 mg de sacarosa o de 27.3 mg de manitol y de 40.95 mg de sacarosa. Dichas realizaciones específicamente preferidas también comprenden 7.11 mg de ácido propiónico total derivado del contraíón propionato del dipropionato de caspofungina.

Un polvo liofilizado puede comprender una dosis unitaria de dipropionato de caspofungina y aproximadamente 79.5 mg hasta aproximadamente 87.43 mg, preferiblemente de aproximadamente 83.46 mg correspondientes a aproximadamente 70 mg hasta aproximadamente 77 mg, preferiblemente a aproximadamente 73.50 mg de caspofungina calculada como base, respectivamente, y puede comprender adicionalmente aproximadamente 33.3 mg hasta aproximadamente 40.4 mg, preferiblemente aproximadamente 35 mg hasta aproximadamente 38.5 mg de manitol y aproximadamente 49.4 mg hasta aproximadamente 60.4 mg, preferiblemente alrededor de 52 mg hasta aproximadamente 57.5 mg de sacarosa, y adicionalmente alrededor de 3.05 mg hasta aproximadamente 3.85 mg, preferiblemente de forma aproximada 3.24 mg hasta aproximadamente 3.64 mg de ácido propiónico cuando dicho ácido propiónico es parte del regulador adicional de propionato y está presente en una cantidad que es efectiva para proveer un valor de pH de 5 a 8, preferiblemente de 6.0 a 7.5, cuando el polvo liofilizado anterior es reconstituido con aproximadamente 10.5 ml de un solvente o diluyente acuosa tal como los descritos aquí. El polvo liofilizado descrito anteriormente puede comprender así aproximadamente 12.54 mg hasta aproximadamente 14.28 mg, preferiblemente de aproximadamente 13.20 mg hasta aproximadamente 13.60 mg de ácido propiónico total el cual también incluye el ácido propiónico del contraíón propionato del dipropionato de caspofungina comprendido en la composición farmacéutica. El polvo liofilizado puede comprender 83.46 mg de dipropionato de caspofungina correspondiente a 73.5 mg de caspofungina calculada como base, y puede comprender adicionalmente una mezcla de 35 mg de manitol y 52.5 mg de sacarosa, o de 37.8 mg de manitol y de 56.71 mg de sacarosa, o de 38.22 mg de manitol y 57.33 mg de sacarosa y puede comprender adicionalmente 3.24 mg o de 3.5 mg o de 3.72 mg, de ácido propiónico que es parte del regulador adicional de propionato. Dichos polvos liofilizados pueden comprender así una cantidad total de ácido propiónico de 13.2 mg o 13.47 mg o 13.58 mg, respectivamente, incluyendo 9.96 mg de ácido propiónico derivado del contraíón propionato del dipropionato de caspofungina.

Otro polvo liofilizado puede comprender una dosis unitaria de dipropionato de caspofungina de aproximadamente 39.5 mg hasta aproximadamente 87.43 mg, preferiblemente de aproximadamente 83.46 mg correspondiente a aproximadamente 70 mg hasta aproximadamente 77 mg, preferiblemente a 73.50 mg de caspofungina calculada como base, respectivamente, y puede comprender adicionalmente aproximadamente 33.3 mg hasta aproximadamente 40.4 mg, preferiblemente aproximadamente 35 mg hasta aproximadamente 38.5 mg de manitol y aproximadamente 49.4 mg hasta aproximadamente 60.4 mg, preferiblemente 52 mg hasta aproximadamente 57.5 mg de sacarosa, y adicionalmente alrededor de 0.11 mg hasta aproximadamente 1.07 mg, preferiblemente alrededor de 0.34 mg hasta aproximadamente 0.54 mg de ácido propiónico. Dicho ácido propiónico adicional que es un modificador de pH está presente en una cantidad que es efectiva para obtener un valor de pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 8, preferiblemente de aproximadamente 6.0 hasta aproximadamente 7.5, cuando el polvo liofilizado anterior es reconstituido con aproximadamente 10.5 ml de un solvente o diluyente acuoso tal como se describen aquí. El polvo liofilizado descrito anteriormente puede comprender así aproximadamente 9.7 mg hasta aproximadamente 11.5 mg, preferiblemente desde aproximadamente 10.3 mg hasta aproximadamente 10.5 mg de ácido propiónico total el cual - adicionalmente a las cantidades antes descritas de ácido propiónico que es el modificador de pH - incluye también el ácido propiónico derivado del contraíón propionato del dipropionato de caspofungina comprendido en la composición farmacéutica. El polvo liofilizado puede comprender 83.46 mg de dipropionato de caspofungina correspondiente a 73.5 mg de caspofungina calculada como base, y puede comprender adicionalmente una mezcla de 35 mg de manitol y 52.5 mg de sacarosa, o 37.8 mg de manitol y de 56.71 mg de sacarosa, o de 38.22 mg de manitol y de 57.33 mg de sacarosa, y adicionalmente alrededor de 0.40 mg o aproximadamente 0.44 mg o aproximadamente 0.45 mg, respectivamente, de ácido propiónico que es un modificador de pH. Dichos polvos liofilizados pueden comprender así aproximadamente 10.37 mg o aproximadamente 10.40 mg o aproximadamente 10.41 mg, respectivamente, de ácido propiónico total incluyendo 9.96 mg de ácido propiónico derivado del contraíón propionato del dipropionato de caspofungina.

En otra realización preferida, el polvo liofilizado de acuerdo con la invención comprende una dosis unitaria de dipropionato de caspofungina de aproximadamente 79.5 mg hasta aproximadamente 87.43 mg, preferiblemente de aproximadamente de 83.46 mg correspondientes a aproximadamente 70 mg hasta aproximadamente 77 mg, preferiblemente hasta aproximadamente 73.50 mg de caspofungina calculada como base, respectivamente, y comprende adicionalmente aproximadamente 33.3 mg hasta aproximadamente 40.4 mg, preferiblemente aproximadamente 35 mg hasta aproximadamente 38.5 mg de manitol y aproximadamente 49.4 mg hasta aproximadamente 60.4 mg, preferiblemente alrededor de 52 mg hasta aproximadamente 57.5 mg de sacarosa, pero no comprende ningún ácido propiónico adicional que es un modificador de pH o parte de un regulador de propionato. El polvo liofilizado descrito anteriormente comprende aproximadamente 9.5 mg hasta aproximadamente 10.5 mg, preferiblemente alrededor de 10 mg de ácido propiónico total el cual es - en su totalidad - derivado del contraíón propionato del dipropionato de caspofungina, comprendido en la composición farmacéutica. Realizaciones

específicamente preferidas del polvo liofilizado comprenden 83.46 mg de dipropionato de caspofungina correspondientes a 73.5 mg de caspofungina calculada como base, y comprende adicionalmente una mezcla de 35 mg de manitol y 52.5 mg de sacarosa, o de 37.8 mg de manitol y de 56.71 mg de sacarosa, o de 38.22 mg de manitol y de 77.3 mg de sacarosa. Dichas realizaciones específicamente preferidas también comprenden 9.96 mg de ácido propiónico total que es derivado del contraíón propionato del dipropionato de caspofungina.

En una realización más preferida adicional, el polvo liofilizado de acuerdo con la invención comprende una dosis unitaria de dipropionato de caspofungina de aproximadamente 11.36 mg hasta aproximadamente 12.5 mg, preferiblemente de aproximadamente 11.9 mg correspondientes a aproximadamente 11 mg, preferiblemente hasta aproximadamente 10.5 mg de caspofungina calculada como base, y aproximadamente 4.75 mg hasta aproximadamente 5.78 mg, preferiblemente aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 5.5 mg de manitol y aproximadamente 7.1 mg a aproximadamente 8.6 mg, preferiblemente alrededor de 7.5 mg hasta aproximadamente 8.2 mg de sacarosa. El polvo liofilizado anterior no contiene ningún regulador de propionato adicional, comprende aproximadamente 1.36 mg hasta aproximadamente 1.49 mg, preferiblemente alrededor de 1.42 mg de ácido propiónico total el cual es - en su totalidad - derivado del contraíón propionato del dipropionato de caspofungina comprendido en la composición farmacéutica. Realizaciones específicamente preferidas del polvo liofilizado anterior comprenden 11.92 mg de dipropionato de caspofungina correspondientes a 10.5 mg de caspofungina calculada como base, y comprende adicionalmente una mezcla de 5 mg de manitol y 7.5 mg de sacarosa, o de 5.4 mg de manitol y de 8.11 mg de sacarosa, o de 5.46 mg de manitol y de 8.19 mg de sacarosa. Estas realizaciones específicamente preferidas no contienen un regulador de propionato, comprenden 1.42 mg del ácido propiónico derivado del contraíón de dipropionato de caspofungina.

En una realización preferida adicional, el polvo liofilizado de acuerdo con la invención comprende una dosis unitaria del dipropionato de caspofungina de aproximadamente 397.4 mg hasta aproximadamente 438.3 mg, preferiblemente alrededor de 417.3 mg correspondientes a aproximadamente 350 mg hasta aproximadamente 386 mg, preferiblemente a aproximadamente 367 mg de caspofungina calculada como base, y aproximadamente 166 mg hasta aproximadamente 200 mg, preferiblemente alrededor de 175 mg hasta alrededor de 192 mg de manitol y aproximadamente 250 mg hasta aproximadamente 300 mg, preferiblemente aproximadamente 263 mg hasta aproximadamente 287 mg de sacarosa. El polvo liofilizado anterior no contiene el regulador de propionato adicional, comprende aproximadamente 47.43 mg hasta aproximadamente 52.3 mg, preferiblemente alrededor de 49.8 mg de ácido propiónico total el cual es - en su totalidad - derivado del contraíón propionato del dipropionato de caspofungina comprendido en la composición farmacéutica. Realizaciones específicamente preferidas del polvo liofilizado comprenden 417.30 mg de dipropionato de caspofungina correspondientes a 367.5 mg de caspofungina calculada como base, y comprenden adicionalmente una mezcla de 175 mg de manitol y 262.5 mg de sacarosa, o de 189 mg de manitol y de 283.56 mg de sacarosa, o de 191.1 mg de manitol y de 286.65 mg de sacarosa. Estas realizaciones específicamente preferidas no contienen un regulador de propionato, comprenden 49.8 mg de ácido propiónico total derivado del contraíón del dipropionato de caspofungina.

El polvo liofilizado anterior que comprende una dosis unitaria de dipropionato de caspofungina de aproximadamente 11.9 mg o de aproximadamente 417.3 mg correspondiente a aproximadamente 10.5 mg o a aproximadamente 367.5 mg de caspofungina calculada como base, puede comprender ácido propiónico como modificador de pH - en vez del regulador de propionato adicional - en cantidades efectivas para obtener un valor de pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 8, preferiblemente de aproximadamente 6.0 a aproximadamente 7.5, cuando el polvo liofilizado anterior es reconstituido con aproximadamente 10.5 ml de un solvente o diluyente acuosa tal como se describe aquí. Dichas cantidades correspondientes de ácido propiónico que son un modificador de pH pueden ser calculadas fácilmente de forma análoga a las cantidades dadas, por ejemplo, para los otros polvos liofilizados descritos anteriormente, por ejemplo que contienen dipropionato de caspofungina correspondiente a aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 55 mg de caspofungina calculada como base.

La composición farmacéutica en la forma de un polvo liofilizado de acuerdo con la invención tal como se describe anteriormente puede ser reconstituida antes de la administración parenteral con adición de un diluyente y/o solvente compatible tal como se describen aquí, por ejemplo, con una solución acuosa, por ejemplo agregando una cantidad adecuada de dicho solvente o diluyente directamente en el vial, por ejemplo, un vial de vidrio, utilizado para la liofilización.

La presente invención por lo tanto provee una composición farmacéutica obtenible, preferiblemente obtenida, por reconstitución del polvo liofilizado de acuerdo con la invención tal como se describe anteriormente con una solución acuosa descrita anteriormente, seleccionada de agua destilada y/o estéril para inyección. Agua bacterioestática para inyección que comprende opcionalmente metilparabeno y/o propilparabeno y/o 0.9% de alcohol bencílico; solución salina normal o solución salina fisiológica, por ejemplo una solución acuosa al 0.9% de cloruro de sodio; una solución al 0.45% o 0.225% de cloruro de sodio; y solución de Ringer y/o solución de Ringer lactato; formando así una solución acuosa de una composición liofilizada reconstituida de la invención adecuada para administración parenteral.

En un aspecto preferido, la presente invención provee una composición farmacéutica obtenible por reconstitución del polvo liofilizado de acuerdo con la invención con 10.5 ml de una solución acuosa, tal como se define en las reivindicaciones. En un aspecto preferido, la presente invención provee una composición farmacéutica obtenible por reconstitución de las realizaciones preferidas descritas antes y de las realizaciones específicamente preferidas del polvo liofilizado de acuerdo con la invención con 10.5 ml de una solución acuosa, seleccionada de agua destilada y/o estéril para inyección; agua bacterioestática para inyección que comprende opcionalmente metilparabeno y/o propilparabeno y/o 0.9% de alcohol bencílico; solución salina normal o solución salina fisiológica, por ejemplo una solución acuosa al 0.9% de cloruro de sodio; una solución al 0.45% o 0.225% de cloruro de sodio; y solución de Ringer y/o solución de Ringer lactato. Para dichas composiciones farmacéuticas preferidas, las concentraciones en mg/ml de dipropionato de caspofungina calculadas como caspofungina base, y de manitol y sacarosa comprendidas en las mismas puede calcularse fácilmente dividiendo las cantidades correspondientes en mg que figuran en las realizaciones descritas preferidas y específicamente preferidas del polvo liofilizado de la invención por 10.5

La composición farmacéutica de la invención en la forma de una solución reconstituida tal como se describe anteriormente puede ser diluida adicionalmente con un solvente o diluyente apropiado, preferiblemente con los solventes preferidos tal como se describen aquí para proveer una solución adecuada para infusión a un paciente. La dilución de la composición farmacéutica de la invención en la forma de una solución reconstituida tal como se describió anteriormente puede llevarse a cabo diluyendo 7 ml a 10 ml, preferiblemente 7 ml o 10 ml, de la solución reconstituida con los diluyentes aquí descritos de un volumen total de aproximadamente 100 hasta aproximadamente 300 ml, de aproximadamente 110 ml hasta aproximadamente 250 ml o 260 ml. La dilución de la solución reconstituida debe llevarse a cabo de tal manera que provea una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva farmacéuticamente aceptable y terapéuticamente efectiva de propionato de caspofungina, en particular de dipropionato de caspofungina. El término "terapéuticamente efectiva" así como el esquema de dosificación para la prevención y/o tratamiento de las enfermedades aquí mencionadas se definieron anteriormente.

La composición farmacéutica después de la reconstitución del polvo liofilizado de acuerdo con la invención tal como se describió anteriormente tiene preferiblemente un valor de pH de 5 a 8, preferiblemente de 6.0 a 7.5.

En un aspecto preferido, las composiciones farmacéuticas de la invención son adecuadas para administración parenteral tal como se describió aquí. Sin querer estar limitados por la teoría, los presentes inventores consideran que las composiciones farmacéuticas de la invención potencian la estabilidad del propionato de caspofungina, por ejemplo del dipropionato de caspofungina comprendido en ellas.

En un aspecto aún más preferido, la invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden propionato de caspofungina para administración parenteral que muestra alta pureza. Dicha alta pureza se observa, por ejemplo, en composiciones farmacéuticas que son una solución reconstituida de un polvo liofilizado tal como se describió aquí, por ejemplo, en los Ejemplos 22, 27 y 28, los cuales muestran solamente un bajo contenido de impurezas totales, por ejemplo de 1.5 %, preferiblemente de no más de 1.3 %, por ejemplo no más de 1%, por ejemplo - de no más de 0.7% hasta aproximadamente 0.9% de impurezas totales medidas por HPLC de acuerdo con métodos conocidos, y/o los cuales exhiben una cantidad muy baja de partículas subvisibles > 25 µm, por ejemplo de menos de 30, preferiblemente menos de 25, por ejemplo de no más de 18 partículas subvisibles > 25 µm por vial, y/o partículas subvisibles > 10 µm, por ejemplo de menos de 650, preferiblemente menos de 620, por ejemplo de no más de 615 partículas subvisibles > 10 µm por vial, tal como se mide de acuerdo con métodos conocidos. La medición de las impurezas totales por HPLC y/o la determinación de las partículas subvisibles por el método de acuerdo con USP 29, <788> Particulate matter in injections: Light Obscuration Particle Count test, se describen en el Ejemplo 20 y/o en los Ejemplo 23 a 28.

Adicionalmente, las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen composiciones farmacéuticas adecuadas para administración oral, tópica, nasal y por supositorios. Las composiciones farmacéuticas para administración oral pueden ser composiciones líquidas o sólidas. Las composiciones mencionadas anteriormente pueden comprender de acuerdo con lo anterior excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para las clases de administración antes mencionadas. Tales excipientes en la forma de usarlos para preparar dichas composiciones son conocidos.

En un aspecto preferido, el propionato de caspofungina cristalino, por ejemplo, dipropionato de caspofungina cristalino, se utiliza para la preparación de las composiciones farmacéuticas antes mencionadas.

En otro aspecto preferido, el propionato de caspofungina amorfo, por ejemplo, dipropionato de caspofungina amorfo, tal como se obtiene por conversión del propionato de caspofungina cristalino o del dipropionato de caspofungina cristalino, involucrando la disolución en agua y liofilización tal como se describió aquí, se utiliza para la preparación de las composiciones farmacéuticas antes mencionadas. Más preferiblemente, el propionato de caspofungina cristalino o el dipropionato de caspofungina cristalino utilizado para la conversión, se trata con nitrógeno húmedo o se expone alternativamente a la humedad para eliminar solventes orgánicos residuales antes de ser convertidos como se describió anteriormente.

También se describen procesos para preparar propionato de caspofungina.

Por lo tanto, se divulga un proceso para la preparación de propionato de caspofungina el cual comprende las siguientes etapas:

- 5 A) disolver caspofungina en la forma de una sal, preferiblemente diacetato de caspofungina, en un solvente adecuado que es una mezcla de un solvente orgánico y agua, siendo preferiblemente una mezcla de un alcohol C₁ - C₄ y agua,
- B) purificar la mezcla obtenida en la etapa A) por HPLC en fase reversa en la presencia de ácido propiónico, y
- C) liofilizar las fracciones obtenidas en la etapa B).

10 El solvente orgánico utilizado en la etapa A) es preferiblemente un alcohol C₁ - C₄, por ejemplo metanol o etanol o similares, más preferiblemente metanol. Así un solvente preferido que es una mezcla de un solvente orgánico y agua utilizado en la etapa A) es una mezcla de metanol y agua.

15 En el proceso antes descrito, la caspofungina en la forma de una sal, por ejemplo, diacetato de caspofungina, puede ser preparado in situ disolviendo caspofungina como una base en una mezcla de un solvente orgánico adecuado, por ejemplo, de un alcohol C₁ - C₄, por ejemplo metanol o etanol, preferiblemente metanol, y agua por adición de un ácido adecuado, tal como un ácido inorgánico u orgánico, preferiblemente un ácido orgánico, más preferiblemente ácido propiónico.

20 Etapa B), esto es la purificación de la mezcla obtenida en la etapa A) por HPLC en fase reversa en presencia de ácido propiónico para obtener fracciones cortadas ricas, puede llevarse a cabo aplicando una mezcla de acetonitrilo y agua y ácido propiónico para eludir el producto de la columna de HPLC de fase reversa. La mezcla de acetonitrilo y agua puede ser una mezcla de 22 de acetonitrilo/78 de agua (v/v) que comprende aproximadamente 0.25% de ácido propiónico, por ejemplo aproximadamente 0.5% - 2.0%, por ejemplo 0.1% - 1% tal como 0.2% - 0.5% de ácido propiónico en donde el % son porcentajes en peso. La HPLC en fase reversa puede ejecutarse de acuerdo con métodos conocidos y utilizando por ejemplo un adsorbente y columna en fase reversa C-8 o C-18, por ejemplo tal como las que son disponibles comercialmente en YMC Europe GmbH.

25 Etapa C), esto es liofilización de las fracciones obtenidas en a etapa B) puede llevarse a cabo de forma análoga, por ejemplo, de acuerdo con métodos conocidos.

El producto obtenido en la etapa C), esto es el producto liofilizado es propionato de caspofungina particularmente en su forma amorfa, tal como se prepara en el Ejemplo 17 donde se describe como aducto de caspofungina ácido propiónico.

30 Adicionalmente, se divulga un proceso para preparar propionato de caspofungina el cual comprende - además de las etapas A) a C) descritas anteriormente - las siguientes etapas de:

- D) disolver el producto liofilizado obtenido en la etapa C) en una mezcla de solvente orgánico y agua, preferiblemente en una mezcla de alcohol C₁ - C₄ y agua,
- 35 E) agregar ácido propiónico y subsecuentemente alquilo C₁ - C₄ éster de ácido acético, preferiblemente acetato de etilo para obtener una suspensión, y
- F) aislar el propionato de caspofungina de la suspensión obtenida en la etapa E).

El solvente orgánico utilizado en la etapa D) es preferiblemente un alcohol C₁ - C₄, por ejemplo metanol o etanol o similares, más preferiblemente etanol. Así un solvente preferido que es una mezcla de un solvente orgánico y agua es una mezcla de etanol y agua.

40 El éster de aquilo C₁ - C₄ de ácido acético utilizado en la etapa E) puede ser acetato de metilo, acetato de n-propilo o acetato de isopropilo, acetato de n-butilo o acetato de isobutilo, preferiblemente acetato de etilo.

45 Etapa E), esto es la adición de ácido propiónico y subsecuentemente un alquil C₁ - C₄ éster de ácido acético, o preferiblemente acetato de etilo, para obtener una suspensión, puede llevarse a cabo por ejemplo como sigue: agregue ácido propiónico y subsecuentemente una primera porción de acetato de etilo a la mezcla obtenida en la etapa D) y agite a temperatura ambiente, esto es, a aproximadamente 25°C ± 5°C, hasta que comience la cristalización, se continua la agitación durante por ejemplo aproximadamente una hora hasta que se establece un lecho de semilla, y subsecuentemente se agrega una segunda porción de acetato de etilo durante un período

prolongado de tiempo, por ejemplo, durante aproximadamente 3 hasta aproximadamente 5 horas, por ejemplo durante aproximadamente 4 horas, y se añeja la suspensión de cristal resultante por ejemplo durante una hora aproximadamente. Opcionalmente, la solución puede ser sembrada.

- 5 Etapa F), esto es aislamiento del propionato de caspofungina de la suspensión obtenida en la etapa E) puede llevarse a cabo con métodos conocidos, por ejemplo, por filtración de la suspensión de cristales para recuperar el sólido cristalino el cual se seca por ejemplo in vacuo a temperatura ambiente, por ejemplo a temperatura ambiente, tal como a aproximadamente $25^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$, para obtener propionato de caspofungina, por ejemplo dipropionato de caspofungina. Opcionalmente, el sólido obtenido por filtración puede ser lavado, por ejemplo, con una mezcla de etanol, agua y acetato de etilo, antes del secado. El procedimiento de secado también puede llevarse a cabo aplicando un flujo de nitrógeno de acuerdo con métodos conocidos. Alternativamente, puede hacerse pasar nitrógeno húmedo, por ejemplo de 20% a 55%, tal como de 30% a 50% de humedad relativa, a través del sólido cristalino recuperado por filtración para eliminar solventes orgánicos residuales como se describió anteriormente. Este tratamiento puede controlar el contenido de agua residual del propionato de caspofungina y reducir la formación de productos de degradación no deseados.
- 10
- 15 Preferiblemente, el propionato de caspofungina obtenido en la etapa F) es dipropionato de caspofungina, más preferiblemente de Fórmula II en su forma cristalina, por ejemplo como se preparó en el Ejemplo 17.

Además, se divulga un proceso para preparar propionato de caspofungina que comprende las siguientes etapas:

- A') disolver caspofungina en la forma de una sal, preferiblemente diacetato de caspofungina, en un solvente adecuado, preferiblemente en agua,
- 20 B') ajustar el valor de pH de la solución obtenida en la etapa A') a aproximadamente 9.0 para obtener una suspensión,
- C') filtrar la suspensión obtenida en la etapa B'), y opcionalmente lavar el producto resultante con agua,
- D') disolver el producto obtenido en la etapa C') en un solvente orgánico, preferiblemente un alcohol $\text{C}_1 - \text{C}_4$, que contiene ácido propiónico para obtener una solución,
- 25 E') filtrar la solución obtenida en la etapa D') y agregar un alquil $\text{C}_1 - \text{C}_4$ éster de ácido acético, preferiblemente acetato de etilo, para obtener una suspensión, y
- F') aislar el propionato de caspofungina de la suspensión obtenida en la etapa E').

El solvente orgánico utilizado en la etapa D') es preferiblemente un alcohol $\text{C}_1 - \text{C}_4$, por ejemplo metanol o etanol o similares, más preferiblemente etanol.

- 30 El alquil $\text{C}_1 - \text{C}_4$ éster de ácido acético usado en la etapa E') puede ser acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de n-propilo o acetato de iso-propilo, acetato de n-butilo o acetato de iso-butilo, preferiblemente acetato de etilo.

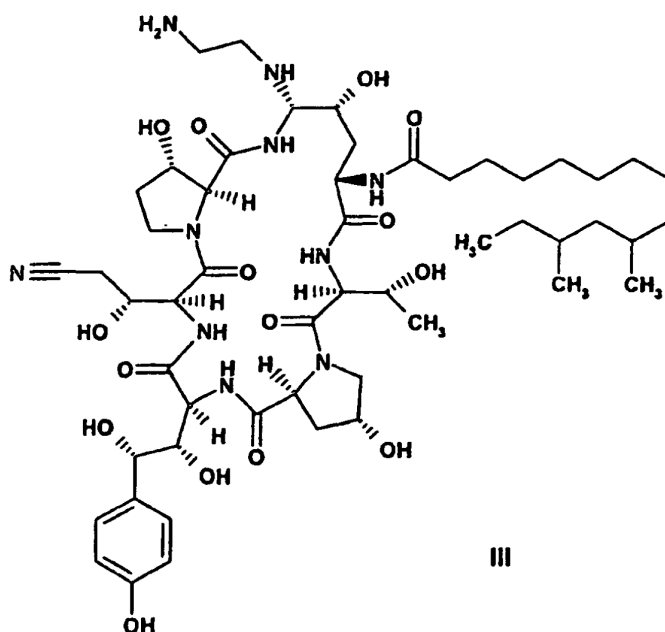
- La etapa E') puede llevarse a cabo por ejemplo como sigue: se agrega una primera porción de acetato de etilo a la solución obtenida en la etapa D') y se agita a temperatura ambiente, esto es, a aproximadamente $25^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$, hasta que comience la cristalización, se continúa la agitación durante aproximadamente 1 hora hasta que se establece un lecho de semilla y subsecuentemente se agrega una porción adicional de acetato de etilo durante un período prolongado de tiempo, por ejemplo, durante aproximadamente 3 hasta aproximadamente 5 horas, por ejemplo, durante aproximadamente 4 horas, y se añeja la suspensión de cristales resultante, por ejemplo, durante aproximadamente 1 hora. Opcionalmente, la solución puede ser sembrada.
- 35

- 40 Etapa F'), esto es aislamiento de propionato de caspofungina de la suspensión obtenida en la etapa E'), puede llevarse a cabo de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo, por filtración y secado análogamente, por ejemplo análogo a por ejemplo, de acuerdo con la etapa F') como se describió anteriormente.

Preferiblemente, el propionato de caspofungina obtenido en la etapa F') es dipropionato de caspofungina, por ejemplo, de la Fórmula II, en su forma cristalina, por ejemplo como se preparó en el Ejemplo 18.

Además, se divulga un proceso para preparar propionato de caspofungina que comprende las siguientes etapas:

- 45 A") disolver o suspender un compuesto de Fórmula III o una sal de adición ácida del mismo:

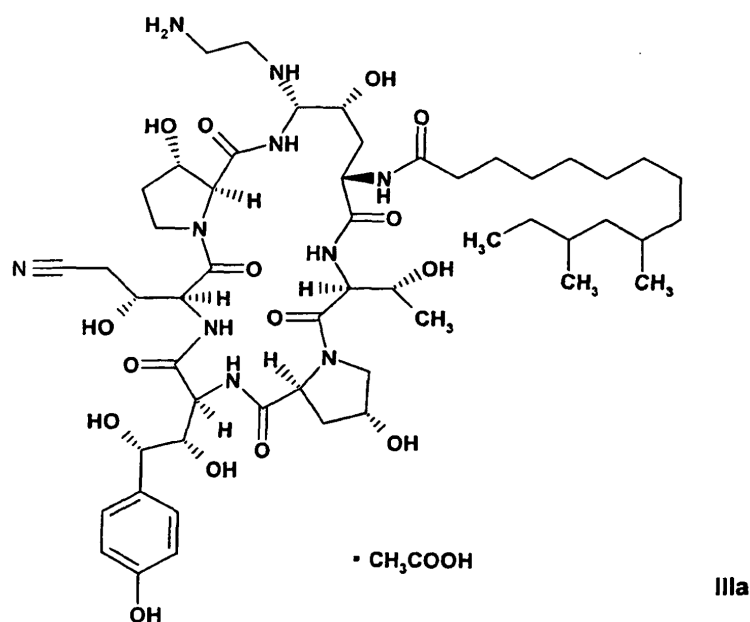


en un solvente adecuado que es preferiblemente una mezcla de un solvente orgánico y agua, más preferiblemente una mezcla de un alcohol C₁ - C₄ y agua,

- 5 B") reducir el compuesto de la Fórmula III o una sal de adición ácida del mismo por hidrogenación catalítica en presencia de ácido propiónico,
- C") purificar el producto obtenido en la etapa B") por HPLC en fase reversa en presencia de ácido propiónico, y
- D") liofilizar las fracciones obtenidas en la etapa C").

10 El solvente adecuado en la etapa A") es inerte a la reducción. Tales solventes pueden ser identificados por una persona experimentada en pruebas de rutina. Los solventes adecuados son, por ejemplo, alcoholes tales como alcoholes C₁ - C₄, por ejemplo metanol, etanol o isopropanol, amidas tales como N,N-dimetilformamida o N-metilpirrolidona, opcionalmente en combinación con agua. Un solvente adecuado preferido es una mezcla de un solvente orgánico, más preferiblemente una mezcla de un alcohol C₁ - C₄, por ejemplo de etanol, metanol o isopropanol, y agua. Un solvente aún más preferido es una mezcla de isopropanol y agua.

15 Una sal de adición ácida preferida de un compuesto de la Fórmula III tal como se utiliza en la etapa A") es la sal de monoacetato, esto es un compuesto de la Fórmula IIIa:



La etapa de reducción B'') puede ser llevada a cabo por ejemplo como se sigue: se agrega ácido propiónico a la solución o suspensión obtenida en la etapa A''), y el valor de pH se ajusta a aproximadamente 6.5 con un agente básico, por ejemplo con amoniaco acuoso. Para la reducción del compuesto de la Fórmula III o sales de adición ácida del mismo puede utilizarse cualquier agente reductor de nitrilo. Preferiblemente se aplica hidrogenación catalítica. La reducción de un compuesto de la Fórmula III o de una sal de adición ácida del mismo puede llevarse a cabo aplicando los catalizadores y condiciones como se describen en la Solicitud Internacional WO 2007/057141 A1. El compuesto de la Fórmula III corresponde al compuesto de la Fórmula VI en WO 2007/057141 A1.

Etapa C''), esto es purificación del producto obtenido en la etapa B'') por HPLC en fase reversa que puede llevar a cabo como sigue: después de la terminación de la reducción en la etapa B''), el catalizador puede ser eliminado de la mezcla de reacción, por ejemplo, por filtración y el filtrado restante puede ser purificado de manera subsecuente opcionalmente utilizando carbón activado. El filtrado puede ser evaporado entonces - opcionalmente después de una filtración adicional - para obtener un residuo viscoso el cual puede ser disuelto en un solvente adecuado que es una mezcla de un solvente orgánico y agua, en donde el solvente orgánico es preferiblemente un alcohol C₁ - C₄, por ejemplo, metanol o etanol o similares, más preferiblemente metanol. Así, preferiblemente se utiliza una mezcla de metanol y agua en la etapa C''). La purificación por HPLC en fase reversa en presencia de ácido propiónico puede llevarse a cabo de forma análoga a por ejemplo, de acuerdo con la etapa B) como se describió aquí.

La etapa D''), esto es liofilización de las fracciones obtenidas en la etapa C'') puede ejecutarse de manera análoga a, por ejemplo, de acuerdo con la etapa C) tal como se describió aquí.

El producto obtenido en la etapa D''), esto es el producto liofilizado es propionato de caspofungina particularmente en su forma amorfa, como se preparó por ejemplo en el Ejemplo 19 donde se describe como un aducto de caspofungina ácido propiónico.

Adicionalmente, se divulga un proceso para preparar propionato de caspofungina el cual comprende - además de las etapas A'') a D'') tal como se describen anteriormente - las siguientes etapas adicionales de:

E'') disolver el producto liofilizado obtenido en la etapa D'') en una mezcla de solvente orgánico y agua, preferiblemente una mezcla de un alcohol C₁ - C₄ y agua,

F'') agregar ácido propiónico y subsecuentemente un alquil C₁ - C₄ éster de ácido acético, preferiblemente acetato de etilo para obtener una suspensión, y

G'') aislar el propionato de caspofungina de la suspensión obtenida en la etapa F'').

El solvente orgánico utilizado en la etapa E'') es preferiblemente un alcohol C₁ - C₄, por ejemplo metanol o etanol o similares, más preferiblemente etanol. Así un solvente preferido que es una mezcla de un solvente orgánico y agua usado en la etapa E'') es una mezcla de etanol y agua.

El éster de alquilo C₁ - C₄ de ácido acético utilizado en la etapa F'') puede ser acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de N-propilo o acetato de iso-propilo, acetato de N-butilo o acetato de iso-butilo, preferiblemente acetato de etilo.

5 Las etapas E''), F'') y G'') pueden llevarse a cabo de forma análoga a, por ejemplo, de acuerdo con las etapas D), E) y F) tal como se describen aquí.

Preferiblemente, el propionato de caspofungina obtenida en la etapa G'') es dipropionato de caspofungina, más preferiblemente de la Fórmula II, en su forma cristalina, por ejemplo como se prepara en el Ejemplo 19.

10 La caspofungina cristalina obtenida por uno de los procesos aquí descritos puede disolverse en agua; la solución obtenida puede subsecuentemente ser liofilizada de acuerdo con métodos conocidos para producir propionato de caspofungina en su forma amorfa. El propionato de caspofungina cristalino o el dipropionato de caspofungina cristalino utilizados para la conversión, pueden ser tratados con nitrógeno húmedo o ser expuestos a la humedad como se describe aquí para eliminar solventes orgánicos residuales antes de ser convertidos como se describió anteriormente. El propionato de caspofungina amorfo obtenido puede mostrar una relación molar definida de caspofungina de Fórmula I y ácido propiónico en el rango descrito anteriormente, y se caracteriza por un contenido
15 reducido en solventes orgánicos residuales tal como se describió aquí.

Así, la descripción divulga propionato de caspofungina, preferiblemente dipropionato de caspofungina, en una forma amorfa o cristalina, obtenible, y siendo obtenido preferiblemente por cualquiera de los procesos antes descritos.

20 La caspofungina en forma de una sal, esto es en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo acetato o diacetato de caspofungina, y/o caspofungina como base, que se utiliza como material de partida en los procesos aquí descritos puede ser preparado de manera análoga a, por ejemplo de acuerdo con los métodos divulgados en WO 94/21677 y/o WO 96/26413 como se mencionó anteriormente. Alternativamente, la caspofungina o una de sus sales y/o un compuesto de la Fórmula III, por ejemplo un compuesto de la Fórmula IIIa tal como se utiliza adicionalmente aquí en procesos descritos puede producirse según se describe en la solicitud internacional WO 2007/057141 A1. El compuesto de la Fórmula III y el compuesto de la Fórmula IIIa corresponden al compuesto de la Fórmula VI y al compuesto de la Fórmula VIa, respectivamente, en WO 2007/057141 A1. En general, puede
25 utilizarse cualquier otra sal de caspofungina obtenible de cualquier fuente conocida en los procesos aquí descritos como material de partida.

30 El propionato de caspofungina, por ejemplo dipropionato de caspofungina, en su forma cristalina o amorfa, puede ser usado como un medicamento. Adicionalmente, el propionato de caspofungina, por ejemplo dipropionato de caspofungina, en particular en forma cristalina o en forma amorfa que tiene preferiblemente una relación molar definida de caspofungina de la Fórmula I y ácido propiónico en el rango tal como se describió anteriormente, puede ser utilizado para la manufactura de un medicamento, por ejemplo en la forma de una composición farmacéutica de la invención, para la prevención y/o tratamiento de infecciones fúngicas, por ejemplo causadas por especies de Candida tales como C. albicans, C. tropicalis, C. krusei, C. glabrata y C. pseudotropicalis, y por especies de Aspergillus, tales como A. fumigatus, A. flavus y A. niger, particular en mamíferos, tal como pacientes humanos.
35 Adicionalmente, el propionato de caspofungina, por ejemplo el dipropionato de caspofungina, en particular en forma cristalina o en una forma amorfa que tenga preferiblemente una relación molar definida de caspofungina de la Fórmula I y ácido propiónico en el rango descrito anteriormente, puede ser utilizado adicionalmente para la manufactura de un medicamento, por ejemplo en la forma de una composición farmacéutica de la invención, para la prevención y/o tratamiento de infecciones causadas por Pneumocystis jiroveci (clasificada previamente como Pneumocystis carinii), tales como neumonía por P. jiroveci, en particular en mamíferos, tales como pacientes humanos; dichos pacientes que están inmunocomprometidos, por ejemplo que sufren de SIDA, son especialmente susceptibles a neumonía por P. jiroveci.
40

45 Así, también se describe el uso de propionato de caspofungina, en su forma cristalina y/o amorfa, como medicamento. Además, se divulga el uso de propionato de caspofungina en su forma cristalina y/o amorfa para la manufactura de un medicamento y/o composición farmacéutica para el tratamiento y/o prevención de infecciones fúngicas y/o de infecciones causadas por Pneumocystis jiroveci (clasificada previamente como Pneumocystis carinii).

50 La sal de caspofungina, esto es propionato de caspofungina, por ejemplo dipropionato de caspofungina de forma cristalina o forma amorfa, es una forma novedosa del ingrediente activo caspofungina y por lo tanto ofrece a la persona experimentada una opción valiosa de selección para la manufactura de formulaciones de caspofungina. Ventajosamente, el propionato de caspofungina, en particular el dipropionato de caspofungina, permite preparaciones a gran escala, muestra buena estabilidad de pureza y es fácil de manipular cuando se preparan las correspondientes composiciones farmacéuticas que lo comprenden a escala industrial.

55 El propionato de caspofungina cristalino, por ejemplo un dipropionato de caspofungina cristalino, es particularmente

5 ventajoso para uso en la manufactura de composiciones farmacéuticas debido a su estabilidad, estructura cristalina y sus propiedades de formación de aglomerados, así como debido a su fácil flujo y a su libre solubilidad en agua. El propionato de caspofungina cristalino puede ser preparado a gran escala, los solventes orgánicos residuales pueden ser eliminados convenientemente por procesos simples para alcanzar niveles farmacéuticamente aceptables de acuerdo con las normas ICH Q3C(R3) como se describió anteriormente. De manera adicional, el propionato de caspofungina cristalino puede ser convertido fácilmente en una forma amorfa con una estequiometría definida de caspofungina de la Fórmula I y ácido propiónico, y opcionalmente de manera adicional con un contenido reducido de solvente orgánico residual por medios de procedimientos muy simples tales como los descritos aquí.

10 El propionato de caspofungina amorfo, por ejemplo, el dipropionato de caspofungina amorfo, muestra libre solubilidad en agua y puede ser obtenido de una forma altamente pura, esto es, sustancial o completamente libre de solventes orgánicos residuales, de acuerdo con procesos descritos anteriormente, de tal manera que puede ser ventajosamente usado para preparar preparaciones farmacéuticas. Adicionalmente, el propionato de caspofungina amorfo, dipropionato de caspofungina amorfo, puede ser preparado también a gran escala.

15 Las composiciones farmacéuticas, preferiblemente para administración parenteral, por ejemplo en la forma de una solución acuosa reconstituida que comprende propionato de caspofungina muestran alta pureza, puesto que contienen solamente pequeñas cantidades de las impurezas totales y/o de partículas subvisibles. Adicionalmente, las composiciones farmacéuticas de la invención proveen estabilidad potenciada para el propionato de caspofungina comprendido en ellas.

20 La presente invención se ilustra por medio de los Ejemplos que siguen, pero de ninguna manera se limita a ellos. Todas las temperaturas serán en grados Celsius y están sin corregir.

En los Ejemplos 1 a 5 y 14 a 16, Tablas 1 a 4 y de 7 a 9 se muestran los componentes de las composiciones 1 a 8 que son formulaciones líquidas que van a ser liofilizadas.

25 Para los Ejemplos 6 a 11, se usan viales que contienen 52.5 mg de caspofungina base para los métodos de análisis descritos aquí. Después de la dilución con 10.5 ml de agua ultrapura, dichos viales contienen 5.0 mg/ml de caspofungina base, esto es, compuesto de la Fórmula I. Cada vial contiene entonces 5% de sobrellenado.

Ejemplo 1 (comparativo):

Preparación de la composición 1 que comprende diacetato de caspofungina y en la cantidad adicional del regulador de acetato de acuerdo con el Ejemplo 1 de EP 0904098 B1.

Tabla 1:

Ingredientes de composición 1	
Manitol	20 mg/ml
Sacarosa	30 mg/ml
Ácido acético	1.5 mg/ml
Diacetato de caspofungina	46.6 mg/ml
Hidróxido de sodio	q.s.
pH	6.0

30 La formulación líquida de la composición 1 fue preparada disolviendo 5 g de manitol y 7.6 g de sacarosa en aproximadamente 200 ml de agua. Subsecuentemente se midió el valor de pH y se agregó ácido acético hasta una concentración final de 1.5 mg/ml, y el pH se ajustó con NaOH 1N a un pH 3.7. Subsecuentemente, se agregaron 11.7 g de diacetato de caspofungina correspondientes a 46.6 mg/ml de diacetato de caspofungina o a 42 mg/ml de caspofungina calculada como base, se ajustó el valor de pH a valor de pH de 6.0 utilizando NaOH 1N. El volumen fue ajustado con agua a 250 ml y la solución fue filtrada a través de una unidad de filtración impulsada por jeringa Millex™-GV con una membrana Durapore™ y un diámetro de 0.22 µm, y se llenó en viales de vidrio de 15 ml a 1.25 ml cada uno. Los viales fueron tapados parcialmente con tapones para liofilización disponibles comercialmente de

Helvoet Pharma, y se liofilizaron hasta que se formó una torta en el fondo del vial. La composición liofilizada fue diluida con 10.5 ml de agua ultrapura para obtener una concentración final de 5.0 mg/ml de caspofungina antes de llevar a cabo las pruebas analíticas aquí descritas.

Ejemplos 2 y 3: (no reivindicados)

- 5 Preparación de la composición 2 y la composición 3 que comprenden caspofungina y un modificador adicional de pH, esto es, ácido acético:

Tabla 2:

Ingredientes de	Composición 2	Composición 3
Manitol	20 mg/ml	20 mg/ml
Sacarosa	30 mg/ml	30 mg/ml
Ácido cético	q.s.	q.s.
Diacetato de caspofungina	46.6 mg/ml	46.6 mg/ml
pH	6.0	6.5

- 10 Las formulaciones líquidas de las composiciones 2 y 3 fueron preparadas disolviendo manitol y sacarosa de acuerdo con el Ejemplo 1 con un tamaño de lote de 100 ml. Subsecuentemente, se agregaron 46.6 mg/ml de diacetato de caspofungina, correspondientes a 42 mg/ml de caspofungina base, el valor de pH se determinó en 6.59 y fue ajustado con ácido acético 1 N a pH 6.0 o pH 6.5, respectivamente. Para la composición 2, se agregaron 0.1315 mg/ml de ácido acético (calculado con base en un volumen final de la formulación líquida) lo que corresponde a una concentración molar final de 2.19 mmol/L de ácido acético adicional o a una relación molar de ácido acético adicional a caspofungina de 0.0569. Después del ajuste de volumen con agua, se obtuvo un pH de 6.05. Para la composición 3, se agregaron 0.0188 mg/ml de ácido acético (calculado con base en el volumen final de la formulación líquida) lo cual corresponde a una concentración molar final de 0.31 mmol/L de ácido acético adicional o a una relación molar de ácido acético adicional a caspofungina de 0.00813. Después del ajuste de volumen con agua, se obtuvo un pH de 6.54. El ajuste del volumen con agua, esto es a un volumen final de 100 ml, filtración de la solución, llenado en viales y liofilización del producto fueron llevados a cabo de acuerdo con el Ejemplo 1. La reconstitución y/o dilución de las composiciones liofilizadas 2 y 3 se ejecutaron de forma análoga al Ejemplo 1.

Ejemplos 4

Preparación de la composición 4 que comprende caspofungina y está libre de cualquier modificador de pH adicional

Tabla 3:

Ingredientes de la composición 4	
Manitol	20 mg/ml
Sacarosa	30 mg/ml
Diacetato de caspofungina	46.6 mg/ml
pH	5.96

25

La formulación líquida de la composición 4 fue preparada disolviendo manitol y sacarosa de acuerdo con los Ejemplos 2 y 3 con un tamaño de lote de 200 ml. Subsecuentemente se agregaron 42 mg/ml de caspofungina base, esto es 46.6 mg/ml de diacetato de caspofungina, y no se ejecutaron ajustes adicionales del valor de pH. El ajuste del volumen con agua, esto es hasta un volumen final de 200 ml, para obtener por lo tanto un valor de pH de 5.96, la

filtración de la solución, el llenado en viales y la liofilización de los viales se ejecutaron de forma análoga al Ejemplo 1. La reconstitución y/o dilución de la composición liofilizada 4 se ejecutaron de forma análoga al Ejemplo 1.

Ejemplo 5: (no reivindicado)

5 Preparación de la composición 5 que comprende caspofungina, una cantidad adicional de regulador de acetato y adicionalmente EDTA:

Tabla 4:

Ingredientes de la composición 5	
Manitol	20 mg/ml
Sacarosa	30 mg/ml
Ácido acético	1.5 mg/ml
EDTA sodio dihidrato	0.8 mg/ml
Diacetato de caspofungina	46.6 mg/ml
Hidróxido de sodio	q.s.
pH	6.0

10 La formulación líquida de la composición 5 con un tamaño de lote de 50 ml fue preparado disolviendo manitol y sacarosa y agregando ácido acético, ajustando el pH mediante adición de NaOH y agregando diacetato de caspofungina tal como se describe en el Ejemplo 1. Subsecuentemente, se agregaron 0.81 mg/ml de EDTA sodio dihidrato (calculado con base en el volumen final ajustado), y el pH se ajustó a pH 6.0 con NaOH 1 N. El ajuste de volumen con agua, esto es, hasta un volumen final de 50 ml, obteniendo por tanto un valor de pH de 5.99, la filtración de la solución, el llenado en viales y la liofilización de los viales se llevaron a cabo de forma análoga al Ejemplo 1. La reconstitución y/o liofilización de la composición liofilizada 5 se llevaron a cabo de forma análoga al Ejemplo 1.

Ejemplo 6:

Determinación de impurezas totales:

20 Las composiciones liofilizadas 1 a 5 fueron analizadas bien sea inmediatamente después de la liofilización, esto es a las "0 semanas", o después del almacenamiento a una temperatura de 2°C a 8°C, esto es a 5°C en promedio durante 2, 4, 8 o 12 semanas. Las composiciones fueron reconstituidas agregando 10.5 ml de agua ultrapura y fueron analizadas subsecuentemente en cuanto a la cantidad de impurezas totales de acuerdo con el método de HPLC en fase reversa utilizando un detector UV (fase móvil A: se agregan 1.0 ml de ácido trifluoroacético a 2000 ml de agua; fase móvil B: se mezclan 1600 ml de acetonitrilo y 400 ml de agua y se agrega 1.0 ml de ácido trifluoroacético; solvente: agua/acetonitrilo 70/30 (v/v); fase estacionaria: Silica RP-18, por ejemplo Symmetry C-18, 3.5 µm, 100 Å, disponible en Waters; elución por gradiente; rata de flujo: 1.5 ml/min; temperatura: 20°C; detección UV a 220 nm). El límite de cuantificación fue definido como < 0.1%. Las cantidades de impurezas totales medidas de tal manera fueron indicadoras de la estabilidad de las diversas composiciones. La Figura 1 muestra las impurezas totales medidas expresadas como área relativa de pico en % las cuales fueron determinadas calculando la diferencia entre la suma total de todas las áreas de pico medidas por HPLC (lo que representa 100%) y el área de pico medida por caspofungina. La Figura 1 muestra que todas las formulaciones probadas mostraron impurezas totales de no más de 1.7%. Las impurezas totales parecen más altas después del almacenamiento a 25°C en comparación con el almacenamiento a 5°C (datos no mostrados).

35 Sorprendentemente, la composición 4 que no contenía modificador adicional de pH o regulador de acetato demostró exhibir estabilidad similar o aún superior, esto es, la composición 4 contenía impurezas totales significativamente menores después del almacenamiento, en comparación con las composiciones convencionales tales como la composición 1 que contenía regulador de acetato adicional, como se ve en la Figura 1. Incluso después de almacenamiento 25°C durante 12 semanas, la composición 4 mostró menos impurezas totales que las

composiciones convencionales tales como la composición 1 (datos no mostrado).

Esto es inesperado porque los documentos del estado de la técnica enseñan que para dar composiciones convencionales como la composición 1, tal como la descrita en la EP 0904098 B1, la presencia de un regulador adicional es esencial para obtener una composición estable. Más particularmente, la EP 0904098 B1 menciona que la presencia de una cantidad adicional de regulador de acetato es esencial para obtener formulaciones más estables que contienen menos productos de degradación - en comparación con formulaciones con otro regulador, por ejemplo un regulador de tartrato. Por lo tanto es sorprendente que las composiciones de la presente invención tales como la composición 4, muestre una estabilidad igualmente buena o incluso mejor sin ningún regulador o modificador de pH presente en la formulación.

10 Ejemplo 7:

Determinación del contenido del compuesto I (ensayo de caspofungina)

Las composiciones liofilizadas 1 a 5 fueron alisadas bien sea inmediatamente después de la liofilización, esto es a "0 semanas", o después de almacenamiento a una temperatura de 2°C a 8°C, esto es a 5°C en promedio, durante 2, 4, 8 o 12 semanas. Las composiciones fueron reconstituidas agregando 10.5 ml de agua ultrapura y analizada subsecuentemente con la prueba de caspofungina de acuerdo con el método de HPLC en fase reversa utilizando un detector UV como se describe en el Ejemplo 6. La Figura 2 muestra el contenido de caspofungina, esto es la prueba de caspofungina expresada como área relativa de pico en % la cual fue determinada calculando la diferencia entre la suma total de las áreas de pico medidas por HPLC (lo cual representa el 100%) y deducción del porcentaje de área de pico medidos para impurezas totales. Los contenidos de caspofungina medidos de tal manera son indicativos de la estabilidad de las diversas composiciones. Así la Figura 2 muestra que las composiciones 2 a 4 tienen muy buena estabilidad durante el almacenamiento a 2 - 8°C el cual fue comparable a las composiciones convencionales tales como la composición 1. La composición 4 que está sustancialmente libre de cualquier modificador de pH adicional parece mostrar la estabilidad más alta entre todas las formulaciones probadas mostrando el contenido más alto de caspofungina mantenido a lo largo del período de prueba. No se observó disminución en la estabilidad, esto es ningún decremento significativo en el contenido de caspofungina con el tiempo. Se observaron resultados similares para almacenamiento a 25°C, donde la composición 4 mostró el contenido más alto de caspofungina a lo largo del período de prueba, pero hubo - para todas las formulaciones probadas - una ligera caída de caspofungina de aproximadamente 0.5% hasta aproximadamente 1% con el tiempo (datos no mostrados). También cuando se almacenaron a 25°C las composiciones de la invención mostraron buena estabilidad, particularmente las composiciones que estaban sustancialmente libres de cualquier modificador adicional de pH tales como la composición 4. Como se discutió ya en el Ejemplo 6, este hallazgo fue sorprendente, puesto que la técnica anterior enseña que la presencia de un regulador adicional es importante para obtener una composición estable.

Ejemplo 8:

Determinación del agua residual (contenido de agua KF)

Las composiciones liofilizadas 1 a 5 fueron analizadas bien sea inmediatamente después de la liofilización o después de almacenamiento a temperatura de 2°C a 8°C, esto es, a 5°C en promedio, durante 2, 4, 8 o 12 semanas, o a 25°C durante 1, 2, 4, 8 o 12 semanas, respectivamente. El agua residual fue determinada por la técnica de culombímetro de K. Fischer de acuerdo con el método USP <921> Ic y Ph. Eur. 2.5.32. Los valores de agua residual para las composiciones 1 a 5 varían desde aproximadamente 0.2% hasta aproximadamente 2.3%. Los valores tienden a ser más altos después de almacenamiento a 25°C. En general no se espera que el contenido de agua residual de las muestras probadas influyan negativamente en la calidad de las composiciones.

Ejemplo 9:

Determinación de las unidades de turbidez nefelométricas (NTU)

Las composiciones liofilizadas 1 a 5 fueron analizadas bien sea inmediatamente después de la liofilización o después de almacenamiento a una temperatura de 2°C hasta 8°C, esto es a 5°C en promedio, durante 2, 4, 8 o 12 semanas, o a 25°C durante 1, 2, 4, 8 o 12 semanas, respectivamente. Las composiciones fueron reconstituidas 10.5 ml de agua ultrapura y fueron analizadas subsecuentemente en cuanto a la claridad de la solución de acuerdo con el método de Pharm. Eur. 5th ed., Chapter 2.2.1. Los resultados se dan en unidades de turbidez nefelométrica (NTU) de acuerdo con el método tal como se describe allí. Las NTU reflejan la cantidad de partículas visibles en las soluciones reconstituidas. Los valores de NTU de todas las composiciones almacenadas bien sea a 5°C o a 25°C estuvieron por debajo de 3.0 con el tiempo lo cual significa que las soluciones reconstituidas de las composiciones 1 a 5 fueron todas claras, esto es estas soluciones no contienen partículas visibles al ojo.

Ejemplo 10:

Determinación del valor de pH de la solución liofilizada reconstituida

5 Las composiciones 1 a 5 liofilizadas fueron analizadas bien sea inmediatamente después de la liofilización o después del almacenamiento a una temperatura de 2°C hasta 8°C, esto es a 5°C en promedio, durante 2, 4, 8 o 12 semanas o a 25°C durante 1, 2, 4, 8 o 12 semanas, respectivamente. Las composiciones fueron reconstituidas agregando 10.5 ml de agua ultrapura y subsecuentemente analizadas en cuanto a su valor de pH utilizando un medidor de pH estándar de laboratorio calibrado en el rango de pH de interés; la medición se llevó a cabo con los principios conocidos de la potenciometría. Los valores de pH de las formulaciones probadas estuvieron todos entre 6.5 a 6.7 durante el almacenamiento a 5°C con la excepción de la composición 3 para la cual el valor de pH fue de 6.9 a 7. Cuando se almacenaron a 25°C, los valores de pH de las formulaciones probadas estuvieron entre 6.2 hasta aproximadamente 6.6 - de nuevo con la excepción de la Composición 3 en donde el valor de pH varió de 6.9 a 7.2. Esto significa que el valor del pH de la mayoría de las composiciones de la invención es comparable con las de la composición convencional 1.

Ejemplo 11:

15 Determinación de partículas subvisibles

Las composiciones liofilizadas 1 a 5 fueron analizadas bien sea inmediatamente después de la liofilización, esto es a las "0 semanas" o después de almacenamiento a una temperatura de 2°C hasta 8°C, esto es a 5°C en promedio, durante 2, 4, 8 o 12 semanas. Las composiciones fueron reconstituidas agregando 10.5 ml de agua ultrapura y analizadas subsecuentemente en cuanto a partículas subvisibles en donde el número de partículas fue determinado con USP 27, <788> Particulate matter in injections: Light Obscuration Particle Count test. Para las composiciones 1 a 4, se reservaron 3 viales correspondientes aun volumen total de 31.5 ml para una determinación. Para la composición 5, se reunieron 10 viales de acuerdo con el método USP 27, <788> Particulate matter: Light Obscuration Particle Count Test y Pharm. Eur. 5th ed., 2.9.19. Light Obscuration Particle Count Test. Para la determinación de partículas visibles no pareció ser crítico si se reunían 3 o 10 viales para una medición sencilla. Las Figuras 3 y 4 muestran los resultados como números de partículas subvisibles que tienen un tamaño de > 10 µm y de > 25 µm, respectivamente, por vial tal como se midió en las composiciones 1 a 5. Las Figuras 3 y 4 demuestran claramente que la composición 4 sustancialmente libre de cualquier modificador de pH adicional mostró sorprendentemente un número significativamente inferior de partículas subvisibles que tienen un tamaño de > 10 µm o > 25 µm por vial en comparación con todas las otras composiciones, incluyendo la composición convencional 1 durante el almacenamiento - con excepción del valor medido después de 4 semanas el cual lo más probablemente fue un valor erróneo debido a un artefacto en la medición. Cuando se almacenó a 25°C durante 12 semanas la composición 4 mostró significativamente menos partículas subvisibles con un tamaño de > 10 µm o de > 25 µm por vial en comparación con la composición 1 convencional (datos no mostrados). Aún más sorprendentemente, la composición 4 también mostró significativamente menos partículas subvisibles en comparación con la composición 5 la cual comprende el conocido inhibidor de formación de partículas EDTA.

Los resultados para las composiciones 2 y 3 comprenden una cantidad adicional de un modificador de pH mostraron variaciones una con respecto a la otra y también durante el almacenamiento como se ve en las Figuras 3 y 4. La Figura 4 muestra que las composiciones 2 y 3 tienen menos partículas subvisibles que tienen un tamaño > 25 µm por vial en comparación con la composición 1 convencional. Los números de partículas subvisibles que tienen un tamaño > 10 µm por vial parecen ser los mayormente comparables a los observados para la composición 1. Cuando se almacenan a 25°C durante 12 semanas las composiciones 2 y 3 mostraron menos partículas subvisibles que tienen un tamaño > 10 µm o de > 25 µm por vial cuando se compara con la composición 1 convencional (datos no mostrados).

Ejemplo 12:

45 Determinación del producto de degradación CAF-42

Las composiciones liofilizadas 1 a 4 fueron analizadas bien sea inmediatamente después de liofilización, esto es a las "0 semanas", o después del almacenamiento a una temperatura de 2°C hasta 8°C, esto es a 5°C en promedio, o a 25°C, durante 12 semanas. Las composiciones fueron reconstituidas agregando 10.5 ml de agua ultrapura y fueron analizadas subsecuentemente en cuanto a la presencia de CAF-42 - siendo el principal producto de degradación de la caspofungina el cual se forma cuando la etilén diamina se separa de la molécula de caspofungina - de acuerdo con el método de HPLC en fase reversa tal como se describe en el Ejemplo 6. El CAF-42 fue determinado por HPLC por la integración del pico a RRT (tiempo de retención relativo) de 1.98 aplicando los parámetros cromatográficos como se describen en el Ejemplo 6. El límite de cuantificación se definió como < 0.1%. El CAF-42 se expresa como área relativa de pico en % el cual se determina calculando la relación de área de pico a RRT 1.98 y la suma del área de pico para todos los picos como un área de pico a 0.1%. La Tabla 5 a continuación

muestra las cantidades de producto de degradación CAF-42 según se determinó durante el almacenamiento.

Tabla 5:

Semanas de almacenamiento a 2 - 8°C	Composición			
	1	2	3	4
0	0.74	0.69	0.70	0.27
12	0.63	0.57	0.61	0.11
Semanas de almacenamiento a 25°C				
0	0.74	0.69	0.70	0.27
12	0.88	0.91	1.06	0.64
	Valores son un % de área relativos de pico			

5 La Tabla 5 demuestra que en particular la composición 4 muestra una formación significativamente menor de CAF-42 - el principal producto de degradación de la caspofungina - que las composiciones de caspofungina convencionales tales como la composición 1 - ambas cuando se almacenaron a 2 - 8°C y a 25°C durante 12 semanas. El almacenamiento a 25°C durante 12 semanas es reconocido por las autoridades reguladoras de los Estados Unidos como condiciones de estrés adecuadas para probar la estabilidad farmacéutica de productos farmacéuticos que se presentan para obtener aprobación de comercialización por tal autoridad. Por lo tanto, la composición 4 libre de cualquier modificador de pH adicional, tal como por ejemplo, ácido acético, mostró mejor estabilidad en términos de menor formación del producto de degradación CAF-42 en comparación con las composiciones convencionales tales como la composición 1, por ejemplo, como se describe en EP 0904098 B1 - cuya mejor estabilidad también fue mantenida durante el almacenamiento. Como se discutió ya en el Ejemplo 6, este hallazgo es sorprendente a la luz de la EP 094098 B1 la cual enseña que la presencia de un regulador de acetato adicional es esencial para obtener una formulación más estable de caspofungina generando menos productos de degradación indeseados.

Ejemplo 13:

Determinación de la impureza CAF-dímero 1

20 Las composiciones liofilizadas 1 a 4 fueron analizadas bien sea inmediatamente después de la liofilización, esto es a "0 semanas" o después de almacenamiento a una temperatura de 2°C a 8°C, esto es a 5°C en promedio, o a 25°C, durante 12 semanas. Las composiciones fueron reconstituidas agregando 10.5 ml de agua ultrapura y fueron analizadas subsecuentemente en cuanto a la cantidad de la impureza CAF-dímero 1 - la cual puede formarse en las composiciones de caspofungina durante el almacenamiento - de acuerdo con el método de HPLC en fase reversa, tal como se describió en el Ejemplo 6. El CAF-dímero 1 fue determinado por RRT (tiempo de retención relativo) de 2.41 aplicando parámetros cromatográficos como se describen en el Ejemplo. El límite de cuantificación fue definido como $\leq 0.1\%$. El CAF-dímero 1 se expresa como área relativa de pico en % el cual se determina calculando la relación de área de pico a RRT 2.41 y la suma del área de pico para todos los picos con un área de pico $\geq 0.1\%$. La Tabla 6 a continuación muestra las cantidades de impureza CAF-dímero 1 como se determina durante el almacenamiento.

30

Tabla 6:

Semanas de almacenamiento a 2 - 8°C	Composición			
	1	2	3	4
0	0.28	0.28	0.26	<0.1
12	0.27	0.24	0.24	<0.1
Semanas de almacenamiento a 25°C				
0	0.28	0.26	0.28	< 0.1
12	0.31	0.35	0.3	0.13
Valores son un % de área relativos de pico				

5 La Tabla 6 demuestra que en la composición particular 4 se muestra una formación significativamente menor de la impureza sea CAF-dímero 1 cuando se compara con las composiciones convencionales de caspofungina tales como la composición 1 - ambas almacenadas a 2 - 8°C y a 25°C durante 12 semanas. Así, la composición 4 libre de cualquier modificador adicional de pH, tal como ácido acético mostró pureza más alta en términos de menor formación de la impureza CAF-dímero 1 - en comparación con las formulaciones convencionales de caspofungina que comprenden un regulador adicional de acetato tal como la composición 1 - pureza más alta que fue también obtenida durante el almacenamiento.

Ejemplo 14:

Preparación de la composición 6 que comprende caspofungina y libre de cualquier modificador adicional de pH

Tabla 7:

Ingredientes de la Composición 6	
Manitol	20 mg/ml
Sacarosa	30 mg/ml
Diacetato de caspofungina	46.6 mg/ml
pH	5.96

15 La formulación líquida de la composición 6 fue preparada disolviendo manitol y sacarosa de acuerdo con el Ejemplo 4 con un tamaño de lote de 200 ml. Subsecuentemente se agregaron 42 mg/ml de caspofungina base, esto es 46.6 mg/ml de diacetato de caspofungina, y no se realizaron ajustes adicionales del valor de pH. El ajuste del volumen con agua, esto es hasta un volumen total de 200 ml, obteniendo por lo tanto un valor de pH de 5.96, la filtración de la solución, el llenado en viales y la liofilización de los viales fueron llevados a cabo de forma análoga al Ejemplo 1. En
20 contraste con el Ejemplo 1, se llenaron 1.75 ml de la solución en viales. La reconstitución y/o dilución de la composición liofilizada 6 fueron llevadas a cabo de manera análoga al Ejemplo 1, agregando 10.5 ml de agua ultrapura para obtener una concentración final de 7.0 mg/ml de caspofungina.

Ejemplo 15: (no reivindicado)

25 Preparación de la composición 7 que comprende caspofungina y un modificador adicional de pH, esto es ácido acético.

Tabla 8:

Ingredientes de	Composición 7
Manitol	20 mg/ml
Sacarosa	30 mg/ml
Ácido acético	q.s.
Diacetato de caspofungina	46.6 mg/ml
pH	5.0

5 La formulación líquida de la composición 7 fue preparada disolviendo manitol y sacarosa de acuerdo con el Ejemplo 1 con un tamaño de lote de 40 ml. Subsecuentemente se agregaron 46.6 mg/ml de diacetato de caspofungina, correspondientes a 42 mg/ml de caspofungina base, el valor de pH se determinó como 5.68 y se ajustó con ácido acético 1.25 N hasta pH 5.0, respectivamente. Para la composición 7, se agregaron 0.82 mg/ml de ácido acético (calculado con base en el volumen final de la formulación líquida) el cual corresponde a una concentración molar final de 13.75 mmol/L de ácido acético adicional o a una relación molar de ácido acético adicional a caspofungina de 0.179. Después del ajuste del volumen con agua, esto es hasta un volumen final de 40 ml, se obtuvo un pH de 5.00. 10 El filtrado de la solución, el llenado en viales y liofilización del producto se ejecutaron de manera análoga al Ejemplo 1. La reconstitución y/o dilución de la composición liofilizada 7 se ejecutaron de manera análoga al Ejemplo 1.

15 Los siguientes resultados analíticos fueron obtenidos por métodos de acuerdo con los descritos en los Ejemplo 8, 9, 10, 11 y 12 respectivamente, en donde el agua residual se determinó directamente después de la liofilización y se determinaron NTU, pH, partículas subvisibles y CAF-42 directamente después de la reconstitución del producto liofilizado.

Agua residual (KF): 0.6%

NTU: 0.1

pH: 5.6

Partículas subvisibles > 10 µm: 143 por vial

20 Partículas subvisibles > 25 µm: 12 por vial

Se encontró que el CAF-42 era 0.15%; no se detectaron productos adicionales de degradación adicionales \geq 0.1%.

Ejemplo 16: (no reivindicado)

Preparación de la composición 8 que comprende caspofungina y un modificador adicional de pH, esto es ácido acético/hidróxido de sodio

25

Tabla 9:

Ingredientes de	Composición 8
Manitol	20 mg/ml
Sacarosa	30 mg/ml
Hidróxido de sodio/ácido acético	q.s.

(continuación)

Ingredientes de	Composición 8
Diacetato de caspofungina	46.6 mg/ml
pH	7.0

5 La formulación líquida de la composición 8 fue preparada disolviendo manitol y sacarosa de acuerdo con el Ejemplo 1 con un tamaño de lote de 40 ml. Subsecuentemente se agregaron 46.6 mg/ml de diacetato de caspofungina, correspondientes a 42 mg /ml de caspofungina base, el valor de pH se determinó en 5.68 y ajustó con hidróxido de sodio/ácido acético a pH 7.0, respectivamente. Después del ajuste del volumen con agua, esto es hasta un volumen total de 40 ml, se obtuvo un pH de 6.84. La filtración de la solución llenado en viales y liofilización del producto fueron ejecutados de forma análoga al Ejemplo 1. La reconstitución y/o dilución de las composiciones liofilizadas 8 se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo 1.

Se obtuvieron los siguientes resultados analíticos de acuerdo con los descritos en los Ejemplos 8, 9, 10, 11 y 12, respectivamente, en donde el agua residual fue determinada directamente después de la liofilización y se determinaron NTU, pH, partículas subvisibles y CAF-42 directamente después de la reconstitución del producto liofilizado:

15 Agua residual (KF): 0.67%

NTU: 0.2

pH: 6.7

Partículas subvisibles > 10 µm: 338 por vial

Partículas subvisibles > 25 µm: 19 por vial

20 Se encontró que el CAF-42 era 0.26%; no se detectaron productos adicionales de degradación adicionales \geq 0.1%.

Ejemplo 17:

Preparación de dipropionato de caspofungina a partir de HPLC preparativa

25 Se disolvió diacetato de caspofungina (3.5 g) en metano (50 ml) y agua (250 ml) y se purificó por HPLC preparativo utilizando una columna de fase reversa C-8 y absorbente C-8 disponibles comercialmente de YMC Europe GmbH. El producto fue eluido con una mezcla de 22 acetonitrilo/78 agua (v/v) que comprende aproximadamente 0.25% de ácido propiónico en donde % son porcentajes en peso. Las fracciones ricas cortadas fueron reunidas y liofilizadas para dar el aducto de caspofungina ácido propiónico (3.7 g) en forma de un sólido blanco amorfo.

30 El liofilizado (3.7 g) fue disuelto en etanol (23.3 ml) y agua (3.7 ml) a 25°C. El material no disuelto fue eliminado por filtración. Se agregó ácido propiónico (224 µm) al filtrado. Subsecuentemente se agregó acetato de etilo (44.4 ml) durante 30 minutos, y la mezcla fue agitada a 25°C hasta que ocurrió la cristalización y fue agitada subsecuentemente durante 1 hora adicional. Se agregó otra porción de acetato de etilo (29.6 ml) durante 4 horas y la suspensión de cristales fue añejada durante 1 hora. El sólido cristalino fue retirado por filtración y lavado con una mezcla de etanol/agua/acetato de etilo (18 ml/2.2 ml/40 ml). La torta húmeda fue secada in vacuo a temperatura ambiente para producir 2.5 g de dipropionato de caspofungina cristalino.

35 Prueba de caspofungina: 82.6% (HPLC, calculado como base libre)

Contenido de agua: 5.5% (de acuerdo con el método de Karl Fischer, culombímetro horno/110°C)

Ácido propiónico: 10.5% (HPLC)

El patrón de XRPD del producto obtenido se representa en la Figura 5. Los datos de ¹H-RMN y ¹³C-RMN se muestran en la Tabla 10.

Métodos

El HPLC para el ensayo de la caspofungina fue ejecuta de acuerdo con métodos conocidos aplicando las siguientes condiciones: columna: YMC-Pack ODS-AQ, S-3 μm , 12 nm, 150 x 4.6 mm, rata de flujo: 1.6 ml, temperatura de columna: 25°C, longitud de onda: 210 nm,

5 Eluyente A: ácido sulfámico 40 mM

Eluyente B: ácido sulfámico 40 mM en agua/acetonitrilo/metanol = 250/550/30 (p/p/p) Gradiente:

Tiempo [min]	0	13	35
%B	40	46	96

HPLC para determinación de ácido propiónico: columna: Aquasil C 18, 5 μm , 100 A (unidades Angstrom), 250 x 4.6 mm, rata de flujo: 1.0 ml/min, temperatura de columna 40°C, longitud de onda: 220 nm

10 Eluyente A: ácido sulfámico 10 mM

Eluyente B: acetonitrilo

Gradiente:

Tiempo [min]	0	10	15	18	21
%B	0	0	70	70	0

15 Etanol: 2.46% cromatografía de gases, columna DB-WAX, 30 m x 0,53 mm ID, capa de 1.0 μm , rata de flujo: 2.5 ml He/min, detector. FID 250°C, inyector 200°C, muestreador de espacio de cabeza.

Programa de temperatura:

Tiempo [min]	0	6	21	23
Temp. [°C]	60	60	160	220

20 El patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) fue medido bajos las siguientes condiciones: equipo difractómetro en polvo D-8 (AXS-BRUKER), goniómetro theta-theta, cambiador de muestra, objetivo: cobre, longitud de onda de $K\alpha_1 + K\alpha_2$: 0.15406 nm, óptica de haces paralelos (ranura de selección receptora: 0.07 mm), contador de dispersivo de energía, portadores de muestra estándar.

Recolección de datos: 40 kV, 40 mA, barrido continuo 2 - 40° theta/2 theta, tamaño de paso: 0.01, tiempo de recuento 2 segundos; condiciones ambientales (20°C \pm 5°C, y 30 % - 60 % de humedad).

Ejemplo 18:

25 Preparación de dipropionato de caspofungina a través de base de caspofungina

30 Se disolvió diacetato de caspofungina (5.0 g) en agua (400 ml). El valor de pH de la solución fue ajustado cuidadosamente a 9.0 agregando lentamente NaOH 1 N. La suspensión resultante fue agitada durante 30 minutos y luego filtrada. La torta de filtro fue lavada exhaustivamente con agua. El producto húmedo fue disuelto en etanol (36.0 ml) que contenía ácido propiónico (616 μl). La solución fue tratada con carbón (0.5 g) y filtrada. Se agregó acetato de etilo (60 ml) al filtrado durante 30 minutos el cual subsecuentemente se sembró y se agitó durante 1 hora a 25°C. Se agregó otra porción de acetato de etilo (40 ml) durante 4 horas y la suspensión cristalina fue añejada durante 1 hora. El sólido fue retirado por filtración y secado in vacuo a temperatura ambiente para producir 3.4 g de

dipropionato de caspofungina cristalina.

Ejemplo 19:

Preparación de dipropionato de caspofungina a través de HPLC preparativa

5 Un compuesto de la Fórmula IIIa tal como se describe aquí se prepara de acuerdo con el Ejemplo 7 y el Ejemplo 9 donde la solicitud Internación WO 2007/057141 A1. El compuesto de la Fórmula IIIa corresponde al compuesto de la Fórmula VIa en WO 2007/057141 A1. Se disolvió un gel del compuesto de Fórmula IIa en una mezcla de 2-propanol (24 ml) y agua (4 ml). Se agregaron ácido propiónico (4.4 ml) y 25% de amoníaco acuoso (2.2 g) dando una solución con un valor de pH de aproximadamente 6.5. Después de la adición de Rh/Al₂O₃ al 5% (100 mg) la mezcla se agita vigorosamente a 30°C bajo una atmósfera de hidrógeno a presión ambiente hasta que permanece menos del 0.5% del material de partida. El catalizador se filtra y el filtrado se agita con carbón activado (100 mg). La solución se filtra y se evapora el filtrado. El residuo es disuelto en metanol (12.5 ml) y agua (62.5 ml) y se purifica por HPLC preparativo utilizando una columna C-8 de fase reversa disponible de YMC Europe GmbH. El producto se eluye con una mezcla de 22 acetonitrilo/78 agua (v/v) que comprende aproximadamente 0.25 de ácido propiónico en donde % son porcentajes en peso. Las fracciones ricas cortas son reunidas y liofilizadas para dar aducto de caspofungina ácido propiónico (0.8 g) en forma de un sólido blanco amorfo.

El liofilizado se cristaliza, aísla y seca como se describe en el Ejemplo 17 para producir 0.55 g de dipropionato de caspofungina cristalino.

Ejemplo 20: (no reivindicado)

Preparación de una composición farmacéutica que comprende dipropionato de caspofungina

Ingredientes de composición líquida	
Dipropionato de caspofungina	47.7 mg/ml
Correspondiente a caspofungina	42 mg/ml
Manitol	20 mg/ml
Sacarosa	30 mg/ml
Ácido propiónico	1.85 mg/ml
Hidróxido de sodio	q.s. ad pH 6.0
Agua para inyección	Ad 1.00 ml

20 La composición líquida fue preparada disolviendo manitol y sacarosa en agua para obtener una solución con una concentración de 40 mg/ml y 60 mg/ml, respectivamente, agregando 5 ml de la mezcla obtenida en un vaso de vidrio, agregando 120 µl de ácido propiónico de 154. 2 mg/ml para obtener un pH de 3.21 y ajustar el pH a 3.64 mediante adición de 10 µl de NaOH 1 N. Se agregaron 533.3 mg de dipropionato de caspofungina cristalino (como está en la prueba de 78.6%) preparado como se describe en el Ejemplo 17 para dar como resultado una concentración final correspondiente a 42 mg/ml de caspofungina calculada como base. Después de la disolución del dipropionato de caspofungina se obtuvo un pH de 5.08 el cual fue ajustado a 6.0 por adición de 60 µm de NaOH 1 N. La solución fue transferida a un matraz volumétrico de 10 ml y completada con agua hasta un volumen final de 10 ml. La solución final tenía una densidad de 1.02396 mg/ml a temperatura ambiente medida por pesado gravimétrico del matraz volumétrico. Se transfirieron 476 µl de la solución a 6 viales de vidrio R obtenibles comercialmente de ISO GmbH, Bad Königshofen, Alemania, con una Eppendorf Multipette™. Los viales fueron tapados parcialmente liofilizados hasta que se formó una torta en el fondo del vial en donde se ejecutó el secado por congelación utilizando un secador por congelación disponible comercialmente como Christ Epsilon 2 - 6D™. En resumen, el secado por congelación se llevó a cabo como sigue: los viales de vidrio fueron almacenados durante 60 minutos a 5°C. La temperatura fue disminuida desde +5°C a -45°C durante 50 minutos. La temperatura fue mantenida a -45°C durante 150 minutos y se inició un secado primario aplicando un vacío de 0.04 mbar. La temperatura se elevó a -40°C durante 5 minutos. El secado primario fue llevado a cabo manteniendo la temperatura a -40°C y el vacío a 0.04 mbar durante 960 minutos. Para el secado secundario, el vacío fue reducido a 0.011 mbar. La temperatura se elevó

a +15°C con una velocidad de rampa de 1 K/min. El secado secundario fue llevado a cabo a +15°C durante 3 horas a un vacío de 0.011 mbar.

5 Cada vial liofilizado contenía 22.7 mg de dipropionato de caspofungina correspondiente a 20 mg de caspofungina base, 9.5 mg de manitol, 14.3 mg de sacarosa y 0.88 mg de ácido propiónico. La reconstitución se llevó a cabo añadiendo 4.0 ml de agua ultrapura dando como resultado una solución reconstituida que tenía una concentración final de 5.0 mg/ml de caspofungina y mostraba alta pureza, esto es una cantidad total de impurezas de aproximadamente 1.30% (determinada por HPLC como se describe más adelante). Agua ultrapura el agua que se obtiene a partir de un sistema de purificación de agua ultrapura, por ejemplo un Millipore Gradient A10 con lámpara UV y ultrafiltración. El agua ultrapura tiene propiedades que son comparables al agua para inyección USP y Ph. Eur.

10 El pH de la solución reconstituida fue 6.4. Partículas subvisibles > 10µm: 390 por vial; partículas subvisibles > 25 µm: 18 por vial (las partículas subvisibles con determinadas por el método de acuerdo con USP <788> Particulate matter in injections: Light Obscuration Particle Count test; se reconstruyeron 3 viales cada uno con 4 ml de agua, la solución obtenida fue transferida en tubos Falcon™ y llenadas con agua libre de partículas hasta aproximadamente 30 ml.

15 HPLC para la determinación de impurezas totales:

De acuerdo con el método de HPLC en fase reversa utilizando un detector UV (fase móvil A: 0.61 g de ácido sulfámico disueltos en 167.5 g de agua y 182.8 g de acetonitrilo; fase móvil B: se disolvieron 0.15 g de ácido sulfámico en 250 g de agua y 289.5 g de acetonitrilo); solvente: ácido sulfámico/agua/acetonitrilo 0.61 g/930 ml/70ml; columna, 150 x 4.6 mm ID; fase estacionaria: Silica RP-18, por ejemplo Symmetry C18, 3.5 µm, 100 Å (unidades Angstrom) - disponible comercialmente de Waters Corporation, Massachusetts, Estados Unidos; elución en gradiente; rata de flujo: 1.5 ml/min; temperatura: 25°C; detección en UV a 210 nm. El límite de cuantificación fue definido como < 0.1%. Todo los picos en la solución de prueba que se refieren a sustancias relacionadas de la caspofungina fueron evaluados utilizando una solución de referencia de caspofungina.

20

Ejemplo 21: (no reivindicado)

25 Preparación de una composición farmacéutica que comprende dipropionato de caspofungina

Ingredientes de composición líquida	
Dipropionato de caspofungina	47.7 mg/ml
Correspondiente de caspofungina	42 mg/ml
Manitol	20 mg/ml
sacarosa	30 mg/ml
Ácido propiónico	0.2315 mg/ml
Agua para inyección	Ad 1.00 ml

La composición líquida fue preparada disolviendo manitol y sacarosa en agua para obtener una solución con una concentración de 40 mg/ml, 60 mg/ml, respectivamente, agregando 5 ml de la mezcla obtenida en un vaso de vidrio y agregando 533.5 mg de dipropionato de caspofungina cristalino (como prueba de 78.6%) preparado como se describe en el Ejemplo 17 para dar como resultado una concentración final correspondiente a 42 mg/ml de caspofungina calculada como base. El dipropionato de caspofungina se disolvió durante aproximadamente 3 minutos, obteniendo un valor de pH de 6.99. El valor de pH fue ajustado a 6.0 mediante la adición de 25 µl de solución 1.25 N de ácido propiónico. La solución obtenida fue completada con agua hasta un volumen final de 10 ml.

30 Se transfirieron 476 µl de esta solución en 10 viales de vidrio R disponible comercialmente en ISO GmbH, Bad Königshofen, Alemania, con una Eppendorf Multipette™. Los viales fueron tapados parcialmente y liofilizados hasta que se formó una torta en el fondo del vial en donde se llevó a cabo el secado por congelación utilizando un secador por congelación disponible comercialmente como Christ Epsilon 2-6 D™ y aplicando el procedimiento descrito en el Ejemplo 20. Cada vial liofilizado contenía 22.7 mg de dipropionato de caspofungina correspondientes a 20 mg de caspofungina base, 9.5 mg de manitol, 14.3 mg de sacarosa y 0.1102 mg de ácido propiónico. La reconstitución se lleva a cabo por adición de 4.0 ml de agua ultrapura dando como resultado una solución reconstituida que tiene una concentración final de 5.0 mg/ml de caspofungina y que mostraba alta pureza, esto es, una cantidad total de

35

40

impurezas de aproximadamente 0.65% (HPLC como se describe en el Ejemplo 20). El pH de la solución reconstituida fue de 6.2. Partículas subvisibles > 10 µm: 226 por vial; partículas subvisibles > 25 µm: 5 por vial (las partículas subvisibles fueron determinadas por el método de acuerdo con el método USP 29, <788> Particulate matter in injections: Light Obscuration Particle Count test, como se describe en el Ejemplo 20).

- 5 El patrón de XRPD del producto liofilizado se representa en la Figura 6; el patrón de XRPD fue medido como se describe en el Ejemplo 17.

Ejemplo 22:

Preparación de una composición farmacéutica que comprende dipropionato de caspofungina

Ingredientes de composición líquida	
Dipropionato de caspofungina	47.7 mg/ml
Correspondiente caspofungina	42 mg/ml
Manitol	20 mg/ml
sacarosa	30 mg/ml
Agua para inyección	ad 1.00 ml

- 10 La composición líquida fue preparada disolviendo manitol y sacarosa en agua para obtener una solución con una concentración de 40 mg/ml y 60 mg/ml, respectivamente, agregando 5 ml de la mezcla obtenida en un vaso de vidrio y agregando 533.5 mg de dipropionato de caspofungina cristalino (como es de prueba de 78.6%) preparado como se describe en el Ejemplo 17 para dar como resultado una concentración final correspondiente a 42 mg/ml de caspofungina calculada como base. El propionato de caspofungina se disolvió durante 3 minutos; se obtuvo un valor de pH de 6.99. La solución resultante fue completada con agua hasta un volumen final de 10 ml. Se transfirieron 476 µl de esta solución a 10 viales de vidrio R con una Eppendorf Multipette™. Los viales fueron tapados parcialmente y liofilizados hasta que se formó una torta en el fondo del vial en donde se llevó a cabo el secado por congelación utilizando un secador por congelación disponible comercialmente como Christ Epsilon 2-6D™ y aplicando el procedimiento descrito en el Ejemplo 20. Cada vial liofilizado contenía 22.7 mg de dipropionato de caspofungina correspondientes a 20 mg de caspofungina base, 9.5 mg de manitol y 14.3 mg de sacarosa. La reconstitución fue llevada a cabo mediante la adición de 4.0 ml de agua ultrapura dando como resultado una solución reconstituida que tiene una concentración final de 5.0 mg/ml de caspofungina y que muestra alta pureza, esto es, una cantidad de impurezas tales de aproximadamente 0.95% (HPLC como se describió en el Ejemplo 20). El pH de la solución reconstituida fue 6.3. Partículas subvisibles > 10 µm: 315 por vial; partículas subvisibles > 25 µm: 8 por vial (las partículas subvisibles fueron determinadas por el método de acuerdo con USP 29, <788> Particulate matter in injections: Light Obscuration Particle Count test; tal como se describe en el Ejemplo 20).

Ejemplo 23: (no reivindicado)

Preparación de una composición farmacéutica que comprende dipropionato de caspofungina

- 30 Se transfieren 1.25 ml de una solución que había sido preparada y completada con agua hasta un volumen final de 10 ml como se describe en el Ejemplo 20 a 10 viales de vidrio R con una Eppendorf Multipette™. Los viales fueron tapados parcialmente y liofilizados hasta que se formó una torta en el fondo del vial en donde se llevó a cabo el secado por congelamiento utilizando un secador por congelación disponible comercialmente como Christ Epsilon 2-6D™ y aplicando el procedimiento descrito en el Ejemplo 20. El tiempo de proceso se ajusta para asegurar la terminación de las etapas de secado primario y secundario, esto es la etapa del proceso se prolonga hasta que la temperatura del producto alcance la temperatura de estante. Cada vial liofilizado contiene 59.6 mg de dipropionato de caspofungina correspondiente a 52.5 mg de caspofungina base, 25 mg de manitol y 37.5 mg de sacarosa y 2.39 mg de ácido propiónico. La reconstitución se lleva a cabo mediante la adición de 10.5 ml de agua ultrapura dando como resultado una solución reconstituida que tiene una concentración final de 5.0 mg/ml de caspofungina y que muestra alta pureza, esto es, una cantidad total de impurezas de aproximadamente 1.1% (HPLC como se describe en el Ejemplo 20). El pH de la solución reconstituida es 6.4. Partículas subvisibles > 10 µm: 512 por vial; partículas subvisibles > 25 µm: 16 por vial (las partículas subvisibles se determinan por el método de acuerdo con USP 29, <788> Particulate matter in injections: Light Obscuration Particle Count test; tal como se describe en el Ejemplo 20; 3 viales son reconstituidos cada uno con 10.5 ml de agua, las soluciones obtenidas son transferidas en tubos

Falcon™).

Ejemplo 24: (no reivindicado)

Preparación de una composición farmacéutica que comprende dipropionato de caspofungina

5 Se transfieren 1.75 ml de una solución que había sido preparada y completada con agua hasta un volumen final de 10 ml como se describe en el Ejemplo 20 a 10 viales de vidrio R con una Eppendorf Multipipette™. Los viales fueron tapados parcialmente y liofilizados hasta que se formó una torta en el fondo del vial en donde se llevó a cabo el secado por congelamiento utilizando un secador por congelación disponible comercialmente como Christ Epsilon 2-6D™ y aplicando el procedimiento descrito en el Ejemplo 20. El tiempo de proceso se ajusta para asegurar la terminación de las etapas de secado primario y secundario, esto es la etapa del proceso se prolonga hasta que la temperatura del producto alcance la temperatura de estante. Cada vial liofilizado contiene 83,5 mg de dipropionato de caspofungina correspondiente a 73.5 mg de caspofungina base, 35 mg de manitol y 52.5 mg de sacarosa y 3,24 mg de ácido propiónico. La reconstitución se lleva a cabo mediante la adición de 10.5 ml de agua ultrapura dando como resultado una solución reconstituida que tiene una concentración final de 7.0 mg/ml de caspofungina y que muestra alta pureza, esto es, una cantidad total de impurezas de aproximadamente 1.0% (HPLC como se describe en el Ejemplo 20). El pH de la solución reconstituida es 6.5. Partículas subvisibles > 10 µm: 485 por vial; partículas subvisibles > 25 µm: 12 por vial (las partículas subvisibles se determinan por el método de acuerdo con USP 29, <788> Particulate matter in injections: Light Obscuration Particle Count test; tal como se describe en el Ejemplo 20; 3 viales son reconstituidos cada uno con 10.5 ml de agua, la soluciones obtenidas son transferidas en tubos Falcon™).

20 **Ejemplo 25: (no reivindicado)**

Preparación de una composición farmacéutica que comprende dipropionato de caspofungina

25 Se transfieren 1.25 ml de una solución que había sido preparada y completada con agua hasta un volumen final de 10 ml como se describe en el Ejemplo 21 a 10 viales de vidrio R con una Eppendorf Multipipette™. Los viales fueron tapados parcialmente y liofilizados hasta que se formó una torta en el fondo del vial en donde se llevó a cabo el secado por congelamiento utilizando un secador por congelación disponible comercialmente como Christ Epsilon 2-6D™ y aplicando el procedimiento descrito en el Ejemplo 20. El tiempo de proceso se ajusta para asegurar la terminación de las etapas de secado primario y secundario, esto es la etapa del proceso se prolonga hasta que la temperatura del producto alcance la temperatura de estante. Cada vial liofilizado contiene 59.6 mg de dipropionato de caspofungina correspondiente a 52.5 mg de caspofungina base, 25 mg de manitol y 37.5 mg de sacarosa y 0,29 mg de ácido propiónico. La reconstitución se lleva a cabo mediante la adición de 10.5 ml de agua ultrapura dando como resultado una solución reconstituida que tiene una concentración final de 5.0 mg/ml de caspofungina y que muestra alta pureza, esto es, una cantidad total de impurezas de aproximadamente 1.1% (HPLC como se describe en el Ejemplo 20). El pH de la solución reconstituida es 6.4. Partículas subvisibles > 10 µm: 512 por vial; partículas subvisibles > 25 µm: 16 por vial (las partículas subvisibles se determinan por el método de acuerdo con USP 29, <788> Particulate matter in injections: Light Obscuration Particle Count test; tal como se describe en el Ejemplo 20; 3 viales son reconstituidos cada uno con 10.5 ml de agua, la soluciones obtenidas son transferidas en tubos Falcon™).

Ejemplo 26: (no reivindicado)

Preparación de una composición farmacéutica que comprende dipropionato de caspofungina

40 Se transfieren 1.75 ml de una solución que había sido preparada y completada con agua hasta un volumen final de 10 ml como se describe en el Ejemplo 21 a 10 viales de vidrio R con una Eppendorf Multipipette™. Los viales fueron tapados parcialmente y liofilizados hasta que se formó una torta en el fondo del vial en donde se llevó a cabo el secado por congelamiento utilizando un secador por congelación disponible comercialmente como Christ Epsilon 2-6D™ y aplicando el procedimiento descrito en el Ejemplo 20. El tiempo de proceso se ajusta para asegurar la terminación de las etapas de secado primario y secundario, esto es la etapa del proceso se prolonga hasta que la temperatura del producto alcance la temperatura de estante. Cada vial liofilizado contiene 83,5 mg de dipropionato de caspofungina correspondiente a 73.5 mg de caspofungina base, 35 mg de manitol y 52.5 mg de sacarosa y 0,40 mg de ácido propiónico. La reconstitución se lleva a cabo mediante la adición de 10.5 ml de agua ultrapura dando como resultado una solución reconstituida que tiene una concentración final de 7.0 mg/ml de caspofungina y que muestra alta pureza, esto es, una cantidad total de impurezas de aproximadamente 1.2% (HPLC como se describe en el Ejemplo 20). El pH de la solución reconstituida es 6.4. Partículas subvisibles > 10 µm: 615 por vial; partículas subvisibles > 25 µm: 21 por vial (las partículas subvisibles se determinan por el método de acuerdo con USP 29, <788> Particulate matter in injections: Light Obscuration Particle Count test; tal como se describe en el Ejemplo 20; 3 viales son reconstituidos cada uno con 10.5 ml de agua, la soluciones obtenidas son transferidas en tubos Falcon™).

Ejemplo 27:

Preparación de una composición farmacéutica que comprende dipropionato de caspofungina

5 Se transfieren 1.25 ml de una solución que había sido preparada y completada con agua hasta un volumen final de 10 ml como se describe en el Ejemplo 20 a 10 viales de vidrio R con una Eppendorf Multipette™. Los viales fueron tapados parcialmente y liofilizados hasta que se formó una torta en el fondo del vial en donde se llevó a cabo el secado por congelamiento utilizando un secador por congelación disponible comercialmente como Christ Epsilon 2-6D™ y aplicando el procedimiento descrito en el Ejemplo 20. El tiempo de proceso se ajusta para asegurar la terminación de las etapas de secado primario y secundario, esto es la etapa del proceso se prolonga hasta que la temperatura del producto alcance la temperatura de estante. Cada vial liofilizado contiene 59.6 mg de dipropionato de caspofungina correspondiente a 52.5 mg de caspofungina base, 25 mg de manitol y 37.5 mg de sacarosa. La reconstitución se lleva a cabo mediante la adición de 10.5 ml de agua ultrapura dando como resultado una solución reconstituida que tiene una concentración final de 5.0 mg/ml de caspofungina y que muestra alta pureza, esto es, una cantidad total de impurezas de aproximadamente 1.3% (HPLC como se describe en el Ejemplo 20). El pH de la solución reconstituida es 6.5. Partículas subvisibles > 10 µm: 395 por vial; partículas subvisibles > 25 µm: 13 por vial (las partículas subvisibles se determinan por el método de acuerdo con USP 29, <788> Particulate matter in injections: Light Obscuration Particle Count test; tal como se describe en el Ejemplo 20; 3 viales son reconstituidos cada uno con 10.5 ml de agua, la soluciones obtenidas son transferidas en tubos Falcon™).

Ejemplo 28:

Preparación de una composición farmacéutica que comprende dipropionato de caspofungina

20 Se transfieren 1.75 ml de una solución que había sido preparada y completada con agua hasta un volumen final de 10 ml como se describe en el Ejemplo 22 a 10 viales de vidrio R con una Eppendorf Multipette™. Los viales fueron tapados parcialmente y liofilizados hasta que se formó una torta en el fondo del vial en donde se llevó a cabo el secado por congelamiento utilizando un secador por congelación disponible comercialmente como Christ Epsilon 2-6D™ y aplicando el procedimiento descrito en el Ejemplo 20. El tiempo de proceso se ajusta para asegurar la terminación de las etapas de secado primario y secundario, esto es la etapa del proceso se prolonga hasta que la temperatura del producto alcance la temperatura de estante. Cada vial liofilizado contiene 83,5 mg de dipropionato de caspofungina correspondiente a 73,5 mg de caspofungina base, 35 mg de manitol y 52.5 mg de sacarosa. La reconstitución se lleva a cabo mediante la adición de 10.5 ml de agua ultrapura dando como resultado una solución reconstituida que tiene una concentración final de 7.0 mg/ml de caspofungina y que muestra alta pureza, esto es, una cantidad total de impurezas de aproximadamente 0,9% (HPLC como se describe en el Ejemplo 20). El pH de la solución reconstituida es 6.4. Partículas subvisibles > 10 µm: 587 por vial; partículas subvisibles > 25 µm: 23 por vial (las partículas subvisibles se determinan por el método de acuerdo con USP 29, <788> Particulate matter in injections: Light Obscuration Particle Count test; tal como se describe en el Ejemplo 20; 3 viales son reconstituidos cada uno con 10.5 ml de agua, la soluciones obtenidas son transferidas en tubos Falcon™).

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende
 - a) una sal farmacéuticamente aceptable de caspofungina, y
 - 5 b) una cantidad farmacéuticamente aceptable de un excipiente, preferiblemente un agente volumizante, efectivo para formar una torta liofilizada;

donde no se ha agregado una cantidad adicional de un modificador de pH para formar la composición.
2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1
 - 10 - en donde la sal farmacéuticamente aceptable de caspofungina es una sal de adición ácida con un ácido orgánico el cual es seleccionado de ácido acético, cítrico, tartárico, propiónico, succínico, oxálico, málico, maléico, láctico, glutámico o pamóico y/o
 - en donde la sal farmacéuticamente aceptable de caspofungina es diacetato de caspofungina.
3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 o 2 donde el agente volumizante consiste de uno o más agentes volumizantes, y donde dicho agente volumizante es preferiblemente manitol, sacarosa o una combinación de los mismos.

15
4. La composición farmacéutica de cualquier reivindicación precedente que comprende
 - a) 0.1 mg/ml a 500 mg/ml, preferiblemente 20 mg/ml a 60 mg/ml de caspofungina calculada como caspofungina base,
 - 20 b) 10 mg/ml a 200 mg/ml, preferiblemente 40 mg/ml a 60 mg/ml de un excipiente que es un agente volumizante, preferiblemente una mezcla de azúcares volumizantes, efectivo para formar una torta liofilizada,

y agua.
5. La composición farmacéutica de la reivindicación 4 que comprende
 - 25 a) 42 mg/ml de caspofungina calculada como caspofungina base, correspondiente a 46.6 mg/ml de diacetato de caspofungina,
 - b) 50 mg/ml de un agente volumizante que es una mezcla de 20 mg/ml de manitol y 30 mg/ml de sacarosa,

y agua.
6. La composición farmacéutica de cualquier reivindicación precedente que tiene un valor de pH de 5 a 7, preferiblemente de 5.5 a 6.5, más preferiblemente de 6.0.
- 30 7. Un polvo liofilizado obtenible por liofilización de la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones precedentes y adecuado para reconstitución para formar una composición líquida para administración parenteral, preferiblemente intravenosa.
8. Una composición farmacéutica obtenible por reconstitución del polvo liofilizado de la reivindicación 7 con una solución acuosa, seleccionada de agua destilada y/o estéril para inyección: agua bacterioestática para inyección que comprende opcionalmente metilparabeno y/o propilparabeno y/o alcohol bencílico al 0.9%; solución salina normal o solución salina fisiológica, por ejemplo, una solución al 0.9% de cloruro de sodio; Una solución al 0.45% o 0.225% de cloruro de sodio; y solución de Ringer y/o solución de Ringer lactato; en donde dicha composición tiene preferiblemente un valor de pH de 5 a 8, preferiblemente de 6.0 a 7.5.

35
9. Una composición farmacéutica de cualquier reivindicación precedente la cual es una formulación estable.

- 5 10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 o la formulación de acuerdo con la reivindicación 9 que muestra un número reducido de partículas subvisibles en donde dicha formulación tiene preferiblemente menos de 500, más preferiblemente menos de 300 partículas subvisibles por vial, teniendo las partículas un tamaño mayor de 10 μm , siendo determinado el número de partículas de acuerdo con 27, <788> Particulate matter in injections by light obscuration particle count test.
11. Uso de la composición de cualquier reivindicación precedente para la manufactura del medicamento, preferiblemente un medicamento intravenoso, para la prevención y/o tratamiento de infecciones fúngicas o condiciones causadas por *Candida* sp. y/o *Aspergillus* sp. y/o *Pneumocystis jiroveci* en un mamífero, preferiblemente en un humano.
- 10 12. Un proceso para preparar una composición farmacéutica que contiene una sal farmacéuticamente aceptable de caspofungina, proceso que comprende las etapas de
- 1) disolver un agente volumizante o una combinación de agentes volumizantes en agua,
 - 2) agregar una sal farmacéuticamente aceptable de caspofungina a la solución obtenida en la etapa 1) y disolverla,
 - 15 3) filtrar la solución obtenida en la etapa 2),
 - 4) congelar la solución obtenida en la etapa 3), y
 - 5) secar por congelación la solución congelada;
- en donde no se agrega ninguna cantidad adicional de un modificador de pH para formar la composición.
13. Una composición obtenible por el proceso de la reivindicación 12.

20

Figura 1: Impurezas Totales

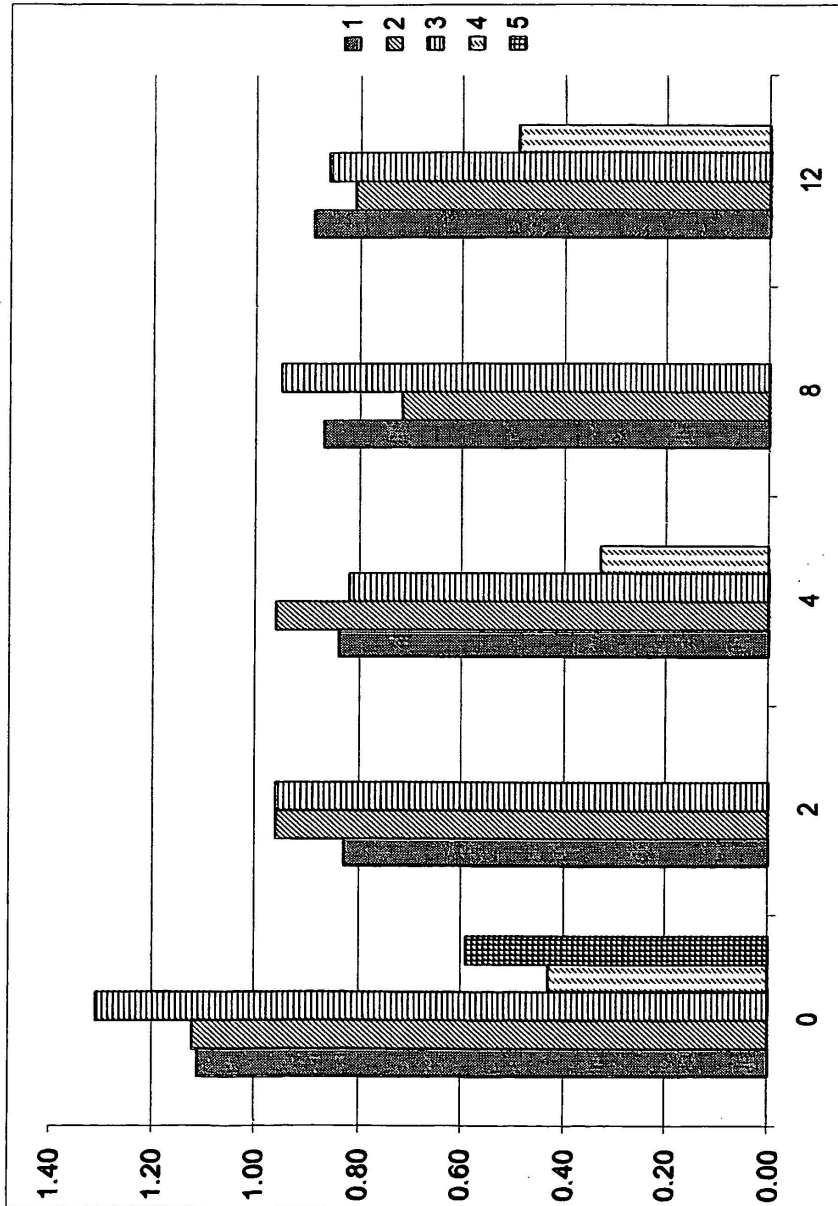


Figura 2/6: Ensayo para caspofungina

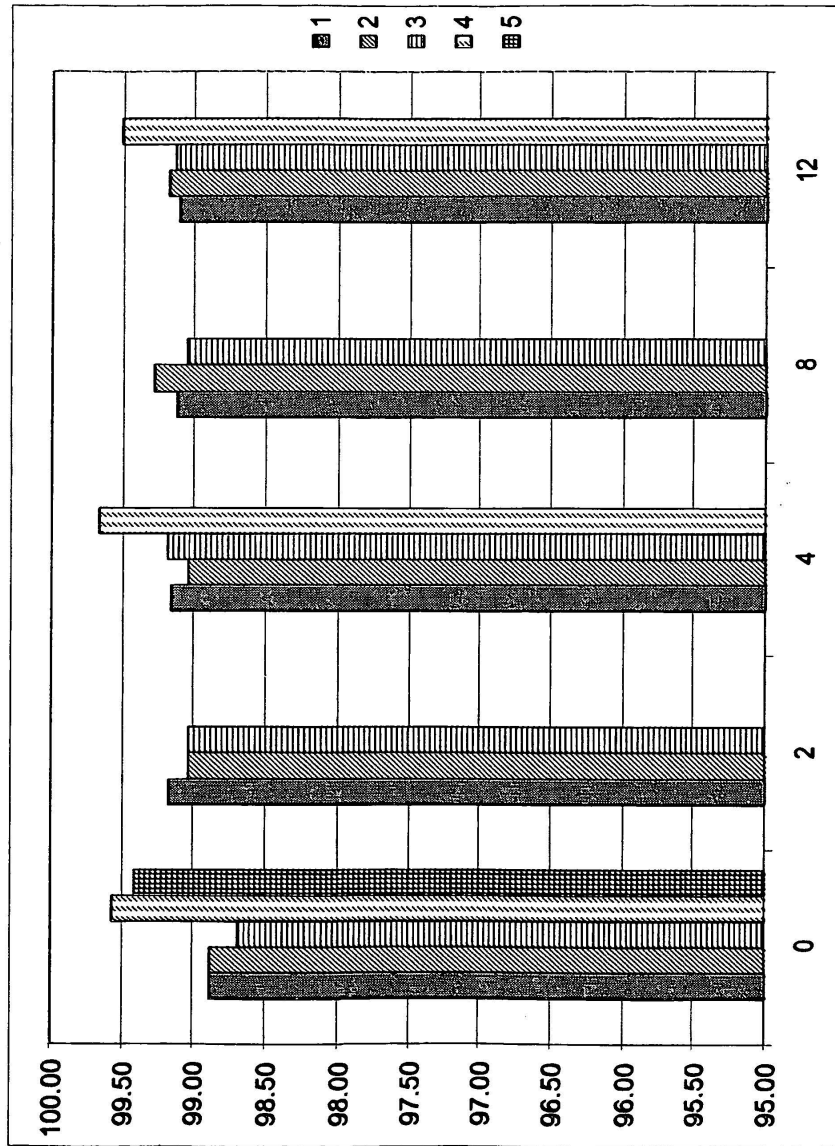


Figura 3: Partículas Subvisibles > 10 µm



Figura 4: Partículas subvisibles > 25 µm

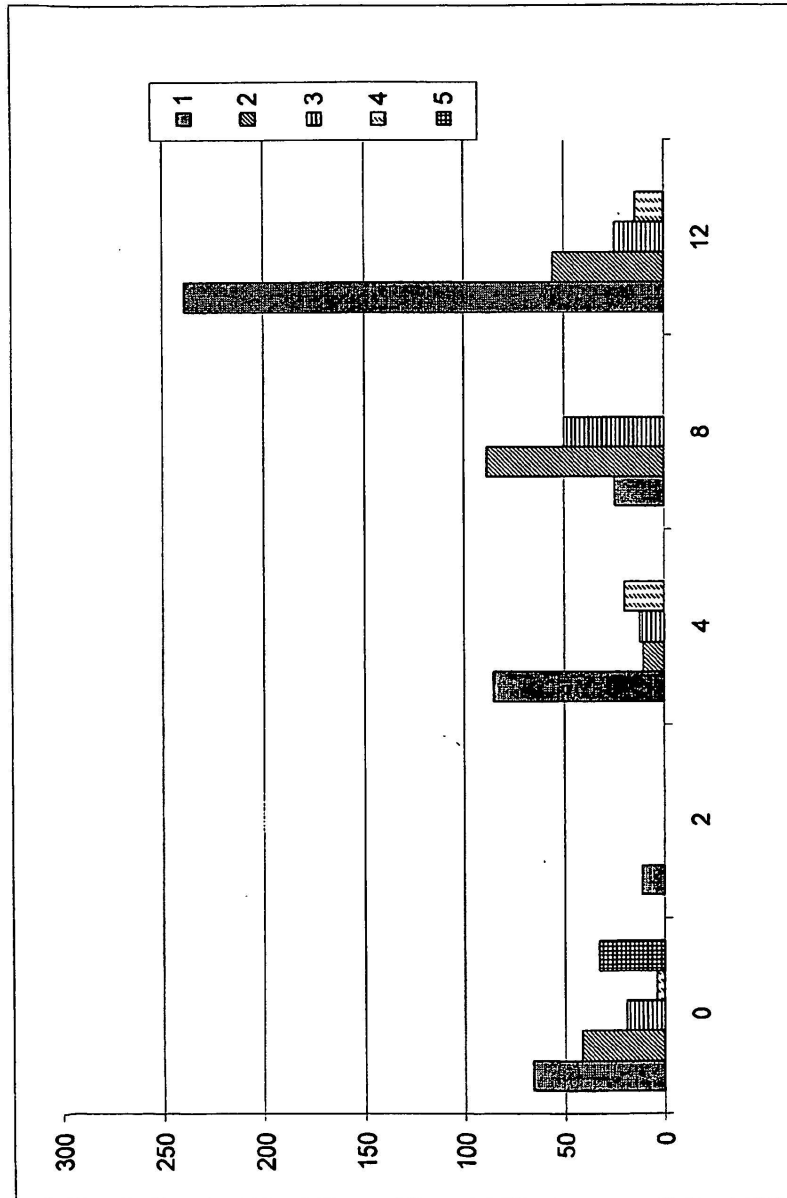


Figura 5: Patrón de Difracción en Polvo de Rayos X (XRPD) de propionato de caspofungina cristalino

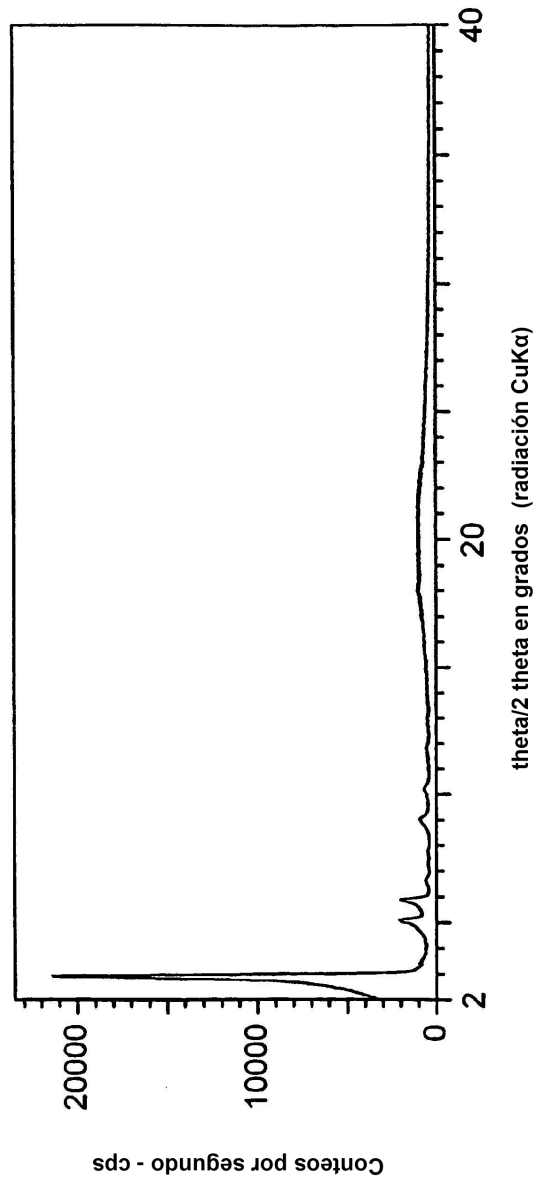


Figura 6: Patrón de Difracción en Polvo de Rayos X (XRPD) de propionato de caspofungina amorfo

