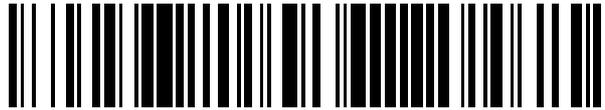


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 593 727**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 9/19 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/401 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.09.2011 PCT/EP2011/066202**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.03.2012 WO12038371**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.09.2011 E 11761049 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.07.2016 EP 2618814**

54 Título: **Composición de caspofungina**

30 Prioridad:

20.09.2010 US 384333 P

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

12.12.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**SHIRODE, SWAPNIL P.;
PATEL, PIYSH;
PATIL, ATUL;
GIDWANI, SURESH;
PARIKH, NEIL y
MOCNIK, ANITA BEVETEK**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 593 727 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

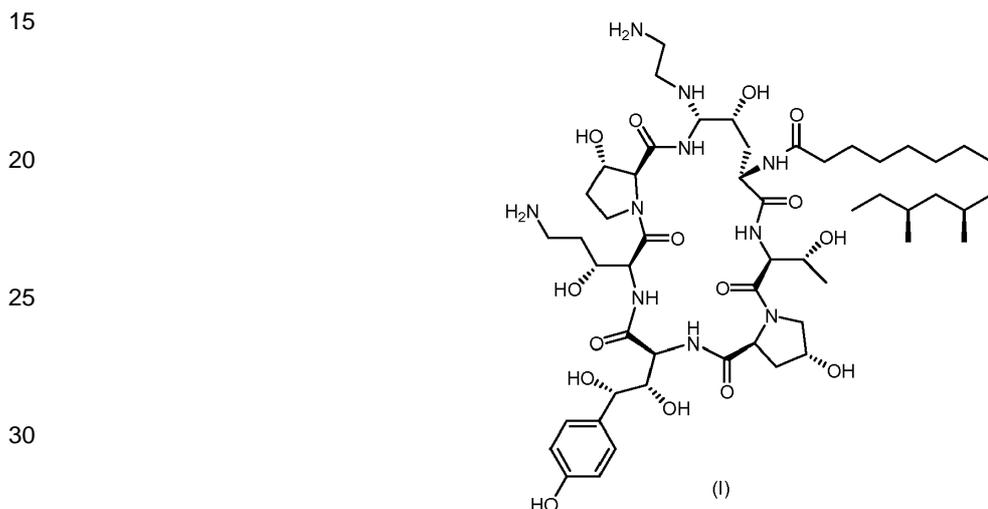
Composición de caspofungina

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a una composición que comprende una sal de acetato de caspofungina y succinato como un agente amortiguador.

10 Antecedentes de la invención

La caspofungina (CAS 162808-62-0) es el primero de una nueva clase de agentes antifúngicos semisintéticos que pertenecen a la clase de las equinocandinas. Puede representarse por la fórmula I



35 La caspofungina se prepara comúnmente mediante la derivatización sintética de la pneumocandina B₀ que se obtiene por la fermentación del hongo *Glaea lozoyensis*. La actividad antifúngica de la caspofungina se debe a su inhibición de la biosíntesis de β -(1,3)-D-glucano, un componente integral de la pared celular fúngica. Se usa para el tratamiento de la aspergilosis invasiva en pacientes que son resistentes o intolerantes a otras terapias, así como también para la terapia empírica de presuntas infecciones fúngicas en pacientes febriles, neutropénicos.

40 La caspofungina como un compuesto se reivindica en la patente de los EE. UU. núm. 5,378,804 concedida a Merck & Co. La patente de los EE. UU. núm. 5,952,300 describe una composición para el tratamiento y/o la prevención de infecciones fúngicas que comprende caspofungina y la sal farmacéuticamente activa de esta, una cantidad farmacéuticamente activa de un amortiguador de acetato y una cantidad farmacéuticamente aceptable de excipientes tales como una mezcla de sacarosa/manitol para formar una pastilla liofilizada.

50 Un producto de caspofungina liofilizado se encuentra disponible en el mercado como su sal de diacetato por Merck & Co., bajo el nombre comercial Cancidas® (producto RLD). Cancidas® contiene además del ingrediente activo diacetato de caspofungina, ácido acético, hidróxido de sodio, sacarosa y manitol. Antes de la administración a un paciente, el producto liofilizado se reconstituye mediante la adición de un diluyente y la cantidad deseada de la mezcla diluida se transfiere a la bolsa de infusión para ser administrada al paciente necesitado de esta.

55 Un problema bien conocido con las composiciones de caspofungina preparadas para la reconstitución antes de la administración al paciente, es que el compuesto es altamente inestable lo que resulta en la formación de varios productos de degradación tales como p. ej., productos de hidrólisis (impureza B) y productos de dimerización (impureza C). También habrán impurezas presentes en la composición que se formaron durante la fermentación del material de partida y que han pasado a lo largo de toda la síntesis de la caspofungina. La impureza principal que se origina de la fermentación es el análogo de serina de la caspofungina que tiene la fórmula como se muestra en la patente núm. WO 2009/158034

60 Además de las impurezas de degradación mencionadas anteriormente y las impurezas formadas durante la preparación de composiciones de caspofungina conocidas, también se presentan impurezas adicionales no caracterizadas. Los mecanismos detrás de la formación de las impurezas no se comprenden completamente. Sin embargo, se conoce que el sistema de amortiguadores usado cuando se prepara la composición puede aumentar la formación de productos de degradación durante la preparación y el almacenamiento. En la patente de los EE. UU. núm. 5,952,300 se establece p. ej., que el uso de amortiguador de tartrato resulta en productos de degradación no deseados. La solución a dicho

problema de la degradación de acuerdo con la enseñanza de la patente de los EE. UU. núm. 5,952,300 es el uso de un amortiguador de acetato.

5 También se conocen varias estrategias para evitar la degradación y mejorar la estabilidad de las composiciones de caspofungina. Por ejemplo, en la patente núm. WO 2009/002481, se describe una composición de caspofungina liofilizada que comprende además de diacetato de caspofungina y un amortiguador de acetato, uno o más azúcares no reductores tales como trehalosa, sacarosa, rafinosa, o sorbitol o combinaciones de estos.

10 En la patente núm. WO 2008/012310, se describe una composición de caspofungina que comprende, además de una sal farmacéuticamente aceptable de caspofungina y excipientes, sólo niveles muy bajos de un agente amortiguador, o que es libre de un agente amortiguador.

15 Aunque varias soluciones al problema de las impurezas se sugieren en la técnica anterior, todavía existe una necesidad de una composición de caspofungina con estabilidad mejorada con respecto a la formación de impurezas durante el almacenamiento.

Breve descripción de la invención

20 Los presentes inventores han encontrado sorprendentemente que una composición antifúngica de acuerdo con la presente invención que comprende una sal de acetato de caspofungina, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y que incluye succinato como un agente amortiguador, es estable lo que resulta en una menor formación de productos de degradación durante el almacenamiento.

25 Por lo tanto la presente invención proporciona una composición que comprende a) una cantidad farmacéuticamente eficaz de una sal de acetato de caspofungina; b) una cantidad farmacéuticamente aceptable de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables eficaces para formar una pastilla liofilizada; y c) una cantidad farmacéuticamente eficaz de un agente amortiguador, en donde dicho agente amortiguador es succinato.

30 De acuerdo con otro aspecto, la composición de acuerdo con la invención comprende la sal de diacetato de caspofungina.

35 Además, se proporciona una composición en donde el excipiente se selecciona del grupo que consiste en estabilizantes, diluyentes, antioxidantes, o conservantes. De acuerdo con un aspecto, los estabilizantes se seleccionan del grupo que consiste en sacarosa y manitol; o una combinación de estos.

40 De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una composición que comprende a) cantidad farmacéuticamente aceptable de una sal de acetato de caspofungina; b) aproximadamente 10-200 mg/ml de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables eficaces para formar una pastilla liofilizada; y c) una cantidad farmacéuticamente eficaz de succinato que proporciona un pH farmacéuticamente aceptable.

45 De acuerdo con una modalidad, la composición de la invención comprende una cantidad de una sal de acetato de caspofungina que corresponde a aproximadamente 42 mg/ml de caspofungina. De acuerdo con aún otra modalidad, la composición de la invención comprende aproximadamente 46 mg/ml de sal de diacetato de caspofungina; aproximadamente 30 mg/ml de sacarosa y aproximadamente 20 mg/ml de manitol; y aproximadamente 1.5 mg/ml de succinato.

50 La presente invención proporciona, además, un proceso para preparar una composición de caspofungina de acuerdo con la invención que comprende las etapas de a) mezclar una solución acuosa que comprende una cantidad farmacéuticamente aceptable de uno o más excipientes con una cantidad farmacéuticamente eficaz de un agente amortiguador, en donde dicho agente amortiguador es succinato; b) ajustar el pH, opcionalmente, mediante la adición de una base para obtener un pH farmacéuticamente aceptable; c) añadir a la mezcla de a) una cantidad farmacéuticamente aceptable de una sal de acetato de caspofungina; d) ajustar el pH, opcionalmente, mediante la adición de una base para obtener un pH farmacéuticamente aceptable; y e) filtrar la solución obtenida en d).

55 La mezcla de las soluciones de la etapa a) del proceso anterior puede realizarse en cualquier orden. Por lo tanto, de acuerdo con una modalidad, se proporciona un proceso en donde la etapa a) se realiza mediante la preparación en primer lugar de una solución acuosa que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un agente amortiguador, en donde dicho agente amortiguador es succinato; después la adición a dicha solución de agente amortiguador de una cantidad farmacéuticamente aceptable de uno o más excipientes disueltos en agua. De acuerdo con otra modalidad, se proporciona un proceso en donde la etapa a) se realiza mediante la disolución en primer lugar de una cantidad farmacéuticamente aceptable de uno o más excipientes en agua; después la adición a dicha solución de excipiente(s) de una cantidad farmacéuticamente eficaz de un agente amortiguador, en donde dicho agente amortiguador es succinato.

65 De acuerdo con una modalidad, el pH de la etapa b) de la presente invención se ajusta a 5.0-5.7. De acuerdo con otra modalidad, el pH de la etapa d) de la presente invención se ajusta a aproximadamente 6.

De acuerdo con una modalidad, se añade diacetato de caspofungina en la etapa c) del proceso.

5 La presente invención proporciona, además, una formulación liofilizada que consiste en una composición que antes de la liofilización corresponde a una composición de acuerdo con la presente invención.

10 La presente invención proporciona, además, una formulación para la administración parenteral que consiste en una formulación liofilizada de acuerdo con la invención, en donde dicha formulación liofilizada se disuelve en una solución de reconstitución farmacéuticamente aceptable adecuada para la administración parenteral a un paciente necesitado de esta. La solución de reconstitución farmacéuticamente aceptable puede seleccionarse p. ej., del grupo que consiste en agua destilada o estéril usada comúnmente para inyecciones, solución salina fisiológica, y agua bacteriostática.

15 De acuerdo con aún otro aspecto de la invención, se proporciona un kit que comprende un primer recipiente que comprende la formulación liofilizada de acuerdo con la invención y un segundo recipiente que comprende un disolvente parenteralmente aceptable para la reconstitución de esta, y opcionalmente un recipiente que comprende los medios para administrar la solución reconstituida a un paciente necesitado de esta.

20 La formulación reconstituida de acuerdo con la presente invención puede ser preferentemente para el uso en tratar o prevenir una infección fúngica que comprende administrar parenteralmente a un paciente necesitado de esta, p. ej., en donde la administración se realiza mediante infusión o inyección.

25 La presente invención proporciona, finalmente, un uso de una composición de acuerdo con la invención para la preparación de una formulación de administración parenteral para el tratamiento o la prevención de la infección fúngica, tales como las infecciones provocadas por un hongo que pertenece a la especie *Candida* o *Aspergillus*, tales como p. ej., infecciones provocadas por un hongo que pertenece a las especies *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. glabrata*, *A. fumigatus*, *A. flavus* y *A. niger*.

Breve descripción de las figuras.

30 La Figura 1 muestra el cambio en la cantidad de las impurezas totales en las formulaciones liofilizadas preparadas de acuerdo con el ejemplo 1 después del almacenamiento durante 1 mes (1M) y 2 meses (2M), respectivamente, es decir la composición de caspofungina que comprende diacetato de caspofungina, sacarosa, manitol y como agente amortiguador ya sea lactato, succinato, tartrato o acetato, y como control, una composición como la anterior que no comprende un agente amortiguador.

35 La Figura 2 muestra los cambios en la impureza B (producto de degradación por hidrólisis), la impureza C (producto de dimerización) y las cantidades totales de impurezas en la formulación liofilizada preparada de acuerdo con el ejemplo 2 después del almacenamiento durante 1 mes (1M), 2 meses (2M) y 3 meses (3M).

40 La Figura 3 muestra los cambios en la impureza B (producto de degradación por hidrólisis), la impureza C (producto de dimerización) y las cantidades totales de impurezas en la formulación liofilizada preparada de acuerdo con el ejemplo 3 después del almacenamiento durante 1 mes (1M), 2 meses (2M) y 3 meses (3M).

Descripción detallada de la invención

45 La presente invención se describirá ahora con más detalle con referencia a las figuras y los ejemplos. La siguiente descripción y los ejemplos se destinan a ilustrar la presente invención.

50 El término "caspofungina" como se usa en la presente descripción significa caspofungina libre de base conocida bajo el número CAS 162808-62-0. La composición de la presente invención comprende una sal de acetato de caspofungina.

55 De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporciona una formulación liofilizada que comprende la sal de acetato de caspofungina. De acuerdo con aún otro aspecto de la invención, se proporciona una formulación liofilizada que comprende la sal de diacetato de caspofungina. Una sal de acetato de caspofungina, tal como una sal de diacetato de caspofungina puede prepararse como se describe en la patente de los EE. UU. núm. 5,952,300.

60 El término "formulación liofilizada" como se usa en la presente descripción significa una formulación que se prepara mediante liofilización/secado por congelación de una mezcla que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de una sal de acetato de caspofungina; una cantidad farmacéuticamente aceptable de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y una cantidad farmacéuticamente aceptable de un agente amortiguador, en donde dicho agente amortiguador es succinato. Dicha formulación liofilizada puede estar contenida en viales de liofilización adecuados para el transporte y la manipulación, y para el suministro de una formulación reconstituida lista para administrarse a un paciente necesitado de esta.

65 Los uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables de la composición de la invención pueden ser cualquiera de los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para la formación de una pastilla liofilizada. Los uno o más

excipientes farmacéuticamente aceptables pueden ser, además, diluyente(s) o portador(es) bien conocido(s) adecuado(s) para la administración parenteral y que son bien conocidos por el experto. Los excipientes adecuados que pueden estar comprendidos en una composición de acuerdo con la presente invención pueden seleccionarse de la lista del grupo que consiste en estabilizantes, diluyentes, antioxidantes, conservantes y similares. Por ejemplo, una lista de estabilizantes útiles en la composición de la presente invención comprende sacarosa, trehalosa, rafinosa, sorbitol y/o manitol.

De acuerdo con un aspecto de la invención, la composición de la presente invención comprende sacarosa o manitol, o una combinación de estos. Basado en la enseñanza de la presente invención, el experto será capaz de seleccionar los excipientes y las cantidades apropiadas de estos para la preparación de una composición de acuerdo con la presente invención. De acuerdo con la presente invención, la composición de la invención comprende el succinato como un agente amortiguador. El agente amortiguador puede obtenerse ya sea mediante la disolución de la sal o la forma ácida del agente amortiguador en agua p. ej., sal de succinato o ácido succínico. Cuando se prepara la composición de la presente invención, el agente amortiguador puede usarse además, en forma sólida, tal como mediante la adición de ácido succínico en una solución de excipientes. Dicho agente amortiguador se usa en una cantidad farmacéuticamente eficaz lo que asegura el suministro y el mantenimiento de un valor de pH farmacéuticamente aceptable. Más específicamente, un valor de pH farmacéuticamente aceptable, dentro del sentido de la presente invención se encuentra en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 8, tal como p. ej., aproximadamente 5.5 - 7.5, tal como aproximadamente 5.5 - 7.0, tal como aproximadamente 5.5-6.5, tal como p. ej., aproximadamente 6.0.

La composición de la presente invención resulta en menor formación de impurezas totales durante el almacenamiento de una formulación liofilizada preparada a partir de esta en comparación con las formulaciones liofilizadas basadas en un sistema amortiguador de acetato o formulaciones liofilizadas conocidas en la técnica preparadas a partir de una composición que no comprende un agente amortiguador. El término "impurezas totales" como se usa en la presente descripción significa la cantidad total de impurezas comúnmente presentes en un producto de caspofungina farmacéuticamente aceptable o una sal de caspofungina farmacéuticamente activa preparada de acuerdo con el método para la preparación de caspofungina o una sal de esta bien conocido por el experto en la técnica. La cantidad total de impurezas presentes puede medirse mediante el análisis por HPLC. El cambio en la cantidad total de impurezas durante el almacenamiento puede presentarse como la suma del porcentaje de área de la cantidad total de impurezas en una formulación a analizar. Los expertos en la técnica están familiarizados con varios dispositivos y métodos aplicables a HPLC para medir la formación de impurezas durante el almacenamiento.

La composición de acuerdo con la presente invención se prepara mediante la disolución y la mezcla de los ingredientes, el filtrado de la mezcla obtenida, y después la transferencia de la solución a viales adecuados. La solución obtenida de esta manera se liofiliza para obtener una pastilla liofilizada. La liofilización, o el secado por congelación, es un proceso de deshidratación usado típicamente para conservar materiales inestables o para preparar un material más conveniente para el transporte. Esta se usa comúnmente dentro de la industria farmacéutica e implica congelar el material en cuestión y la reducción de la presión circundante, añadir suficiente calor para permitir que el agua congelada en el material sublime y por lo tanto se elimine del producto liofilizado resultante. El experto conoce bien los diferentes medios y dispositivos disponibles para la liofilización dentro del área farmacéutica. La composición de acuerdo con la presente invención se liofiliza preferentemente en viales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con el método de la presente invención para obtener una pastilla liofilizada de la composición de la presente invención.

La formulación liofilizada obtenida de esta manera contenida en un vial de liofilización puede reconstituirse más tarde a su forma original antes de la administración de la solución reconstituida a un paciente necesitado de esta. El término "formulación para administración parenteral" como se usa en la presente descripción significa formulación líquida que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de la composición de caspofungina de acuerdo con la presente invención, y en donde dicha composición se ha disuelto en o mezclado con una o más soluciones de reconstitución farmacéuticamente aceptables.

La reconstitución puede realizarse mediante la disolución del producto liofilizado en una solución de reconstitución farmacéuticamente aceptable. Los expertos en la técnica conocen bien varias soluciones útiles para la reconstitución de una formulación liofilizada de caspofungina. Una solución de reconstitución farmacéuticamente aceptable es p. ej., agua destilada o estéril usada comúnmente para inyecciones, solución salina fisiológica o agua bacteriostática para inyección. El agua bacteriostática comprende comúnmente compuestos bacteriostáticos como conservantes, tales como p. ej., alcohol de bencilo.

Una cantidad farmacéuticamente aceptable de la formulación reconstituida puede transferirse después a medios adecuados para administración parenteral, tal como p. ej., la administración intramuscular, subcutánea, intravenosa, intraperitoneal.

La formulación reconstituida de acuerdo con la presente invención puede usarse para tratar o prevenir infecciones en un paciente. Dicha formulación puede ser entre otras cosas para el uso en prevenir o combatir unas infecciones provocadas por un hongo que pertenece a la especie *Candida* y la especie *Aspergillus*. Más específicamente, dicha formulación puede ser para el uso en tratar o prevenir infecciones provocadas p. ej., por *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. glabrata*, *A. fumigatus*, *A. flavus* y *A. niger*.

EJEMPLOS

1. Preparación de formulaciones de diacetato de caspofungina.

Se preparó una composición de caspofungina mediante la disolución en primer lugar de manitol en agua, después, la adición de sacarosa y ácido succínico. Después de la adición de ácido succínico, se determinó el pH y después se añadió NaOH 0.1 M para ajustar el pH a 4.0. A la solución obtenida de esta manera, se le añadió diacetato de caspofungina que corresponde a 42 mg/ml de caspofungina. El pH de la solución obtenida de esta manera después se ajustó de nuevo a pH 6.1 con NaOH 0.1 M, y la solución se mezcló mediante agitación.

El volumen de la solución se ajustó a 400 ml mediante la adición de agua aceptable para inyección, y se filtró a través de un filtro de 0.22 μ m. La solución se transfirió posteriormente a viales de liofilización de 10 ml y se tapó con tapones estériles de caucho. La solución se sometió después a la liofilización. La preparación de la composición, excepto durante el secado por congelación, se realizó a una temperatura de 2-8 °C.

La cantidad de los varios ingredientes de la composición fue como se enumera en la tabla 1 a continuación.

Tabla 1

Diacetato de caspofungina	46.58 mg/ml
Sacarosa	30.00 mg/ml
Manitol	20.00 mg/ml
Ácido succínico	1.50 mg/ml

Se prepararon formulaciones similares con la diferencia de que se usó ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico o ácido acético en lugar de ácido succínico de acuerdo con el método anterior. Además, se preparó una formulación que no comprende ningún agente amortiguador como un control.

Las pastillas liofilizadas obtenidas se sometieron, además, a análisis para determinar la estabilidad con respecto a la formación de impurezas durante el almacenamiento (ejemplo 4). Sin embargo, debido a la precipitación inesperada e indeseable de caspofungina cuando se usa ácido cítrico como un agente amortiguador, dicha composición se abandonó para el análisis adicional.

2. Preparación de la formulación de diacetato de caspofungina con ácido succínico

Se preparó una composición de caspofungina mediante la disolución en primer lugar de ácido succínico en agua, después se ajustó el pH de la solución a aproximadamente 5.5-5.7 mediante la adición de solución de NaOH. Entonces se añadieron en segundo lugar sacarosa y manitol a la solución anterior. De ser necesario se ajustó el pH de nuevo a aproximadamente 5.5 - 5.7 mediante la adición de NaOH. A la solución obtenida de esta manera, se le añadió diacetato de caspofungina. Después de la disolución completa se ajustó el pH de nuevo con NaOH hasta alcanzar aproximadamente 5.9 - 6.1. El volumen de la solución se ajustó después al valor final para alcanzar las concentraciones dadas en la Tabla 1.

La composición obtenida de esta manera se filtró a través de un filtro de 0.22 μ m y posteriormente se transfirió a viales de liofilización de 10 ml y se tapó con tapones de caucho estériles. La solución se sometió después a la liofilización. La preparación de la composición, excepto durante el secado por congelación, se realizó a una temperatura de 2-8 °C.

3. Preparación de la formulación de diacetato de caspofungina con ácido láctico

Se preparó una composición de caspofungina mediante la disolución en primer lugar de ácido láctico en agua, después se ajustó el pH de la solución a aproximadamente 5.0 mediante la adición de solución de NaOH. Entonces se añadieron en segundo lugar sacarosa y manitol a la solución anterior. De ser necesario se ajustó el pH de nuevo a aproximadamente 5.0 mediante la adición de NaOH. A la solución obtenida de esta manera, se le añadió diacetato de caspofungina. Después de la disolución completa se ajustó el pH de nuevo, de ser necesario, con NaOH para alcanzar aproximadamente 6.3. El volumen de la solución se ajustó después al valor final para alcanzar las concentraciones dadas en la Tabla 2 más abajo.

La composición obtenida de esta manera se filtró a través de un filtro de 0.22 μ m y posteriormente se transfirió a viales de liofilización de 10 ml y se tapó con tapones de caucho estériles. La solución se sometió después a la liofilización. La preparación de la composición, excepto durante el secado por congelación, se realizó a una temperatura de 2-8 °C.

La cantidad de los varios ingredientes de la composición final fue como se enumera en la tabla 2.

Tabla 2

Diacetato de caspofungina	46.58 mg/ml
Sacarosa	30.00 mg/ml
Manitol	20.00 mg/ml
Ácido láctico	1.14 mg/ml

4. Análisis de la estabilidad de las composiciones de caspofungina

Las formulaciones preparadas de acuerdo con el ejemplo 1, el ejemplo 2 y el ejemplo 3 se almacenaron en estado liofilizado a 2-8 °C durante 1, 2 y 3 meses, respectivamente, antes de la prueba de estabilidad. Antes de la prueba, el material liofilizado se disolvió en una solución de reconstitución farmacéuticamente aceptable. Las soluciones obtenidas de esta manera se analizaron después mediante HPLC de acuerdo con métodos estándar bien conocidos por el experto en la técnica.

Los resultados de la prueba de estabilidad, que incluyen los datos de los meses 1 y 2, de la composición preparada de acuerdo con el ejemplo 1 se muestran en la figura 1.

Los resultados de la prueba de estabilidad de la composición preparada de acuerdo con el ejemplo 2 se muestran en la figura 2.

Los resultados de la prueba de estabilidad de la composición preparada de acuerdo con el ejemplo 3 se muestran en la figura 3.

Sorprendentemente, la prueba de estabilidad de acuerdo con la figura 1 reveló que una formulación liofilizada basada en una composición preparada mediante el uso de succinato o lactato como un agente amortiguador mostró menor formación de impurezas totales en comparación con las composiciones que comprenden acetato o tartrato. El hecho de que el acetato no parece ser mejor en relación con la formación de las impurezas determinadas es sorprendente si se tiene en cuenta la enseñanza de la técnica anterior. Como se mencionó anteriormente, la patente de los EE. UU. núm. 5,952,300 enseña que el uso del amortiguador de tartrato resulta en la formación de producto de degradación no deseado al contrario del amortiguador de acetato. Además, se observa sorprendentemente que la cantidad de impurezas aumenta durante el almacenamiento cuando no se añade agente amortiguador, al contrario de la enseñanza de la patente núm.WO2008/12310.

Cuando se compara la composición preparada de acuerdo con el ejemplo 2 y el ejemplo 3 anteriores con el producto vendido en el mercado por Merck (RLD) se obtienen los siguientes datos con respecto a los niveles de impurezas, ver tabla 3.

Tabla 3

	Ejemplo 2 de la composición.	Ejemplo 3 de la composición.	RLD
Impureza B (%)	0.39	0.44	0.38
Impureza C (%)	0.09	0.13	0.17
Impurezas totales	1.8	1.9	2.1

Los resultados de la tabla 3 demuestran de nuevo que el uso de amortiguador de acetato en la composición no es mejor en comparación con por ejemplo el amortiguador de succinato o el amortiguador de lactato lo que es sorprendente si se tiene en cuenta la enseñanza de la técnica anterior.

Reivindicaciones

1. Una composición que comprende:
 - a) una cantidad farmacéuticamente eficaz de una sal de acetato de caspofungina;
 - b) una cantidad farmacéuticamente aceptable de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables eficaces para formar una pastilla liofilizada; y
 - c) una cantidad farmacéuticamente eficaz de un agente amortiguador, en donde dicho agente amortiguador es succinato.
2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la sal farmacéuticamente aceptable de caspofungina es la sal de diacetato de caspofungina.
3. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde los uno o más excipientes se seleccionan del grupo que consiste en diluyentes, antioxidantes, o conservantes.
4. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde los excipientes se seleccionan del grupo que consiste en sacarosa y manitol; o una combinación de estos.
5. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición comprende:
 - a) una cantidad farmacéuticamente aceptable de una sal de acetato de caspofungina;
 - b) aproximadamente 10-200 mg/ml de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables eficaces para formar una pastilla liofilizada;
 - c) una cantidad farmacéuticamente eficaz de succinato para proporcionar un pH farmacéuticamente aceptable.
6. Una composición de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la composición comprende una cantidad de caspofungina que corresponde a aproximadamente 42 mg/ml de caspofungina.
7. Una composición de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la composición comprende:
 - a) aproximadamente 46 mg/ml de sal de diacetato de caspofungina;
 - b) aproximadamente 30 mg/ml de sacarosa y aproximadamente 20 mg/ml de manitol; y
 - c) aproximadamente 1.5 mg/ml de succinato.
8. Un proceso para preparar una composición de caspofungina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7 que comprende las etapas de:
 - a) mezclar una solución acuosa que comprende una cantidad farmacéuticamente aceptable de uno o más excipientes con una cantidad farmacéuticamente eficaz de un agente amortiguador, en donde dicho agente amortiguador es succinato;
 - b) ajustar opcionalmente el pH mediante la adición de una base para obtener un pH farmacéuticamente aceptable;
 - c) añadir a la mezcla de a) una cantidad farmacéuticamente aceptable de una sal de acetato de caspofungina;
 - d) ajustar opcionalmente el pH mediante la adición de una base para obtener un pH farmacéuticamente aceptable;
 - e) filtrar la solución obtenida en d).
9. Un proceso para preparar una composición de caspofungina de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la etapa a) se realiza mediante la preparación en primer lugar de una solución acuosa que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un agente amortiguador en donde dicho agente amortiguador es succinato; y después la adición a dicha solución de agente amortiguador una cantidad farmacéuticamente aceptable de uno o más excipientes disueltos en agua.
10. Un proceso para preparar una composición de caspofungina de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la etapa a) se realiza en primer lugar mediante la disolución de una cantidad farmacéuticamente aceptable de uno o más excipientes en agua; después la adición a dicha solución de excipiente(s) una cantidad farmacéuticamente eficaz de un agente amortiguador, en donde dicho agente amortiguador es succinato.
11. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8-10, en donde el pH se ajusta a 5.0-5.7 en la etapa b).
12. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8-10, en donde el pH se ajusta a aproximadamente 6 en la etapa d).
13. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8-12, en donde se añade diacetato de caspofungina en la etapa c).

14. Una formulación liofilizada que consiste en una composición que antes de la liofilización corresponde a una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7.
- 5 15. Una formulación para la administración parenteral que consiste en una formulación liofilizada de acuerdo con la reivindicación 14, en donde dicha formulación liofilizada se disuelve en una solución de reconstitución farmacéuticamente aceptable adecuada para la administración parenteral a un paciente necesitado de esta.
- 10 16. Una formulación para la administración parenteral de acuerdo con la reivindicación 15, en donde la solución de reconstitución farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en agua destilada o agua estéril usada comúnmente para inyecciones, solución salina fisiológica, y agua bacteriostática.
- 15 17. Un kit que comprende un primer recipiente que comprende la formulación liofilizada de acuerdo con la reivindicación 14 y un segundo recipiente que comprende un disolvente parenteralmente aceptable para la reconstitución de este, y opcionalmente un recipiente que comprende los medios para la administración de la solución reconstituida a un paciente necesitado de esta.
- 20 18. El uso de una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en la preparación de una formulación para la administración parenteral para el tratamiento o prevención de la infección fúngica.
19. El uso de una composición de acuerdo con la reivindicación 18, en donde la infección es provocada por un hongo que pertenece a la especie *Candida* o *Aspergillus*.
- 25 20. El uso de una composición de acuerdo con la reivindicación 18, en donde la infección es provocada por un hongo que pertenece a la especie *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. glabrata*, *A. fumigatus*, *A. flavus* y *A. niger*.

Figura 1

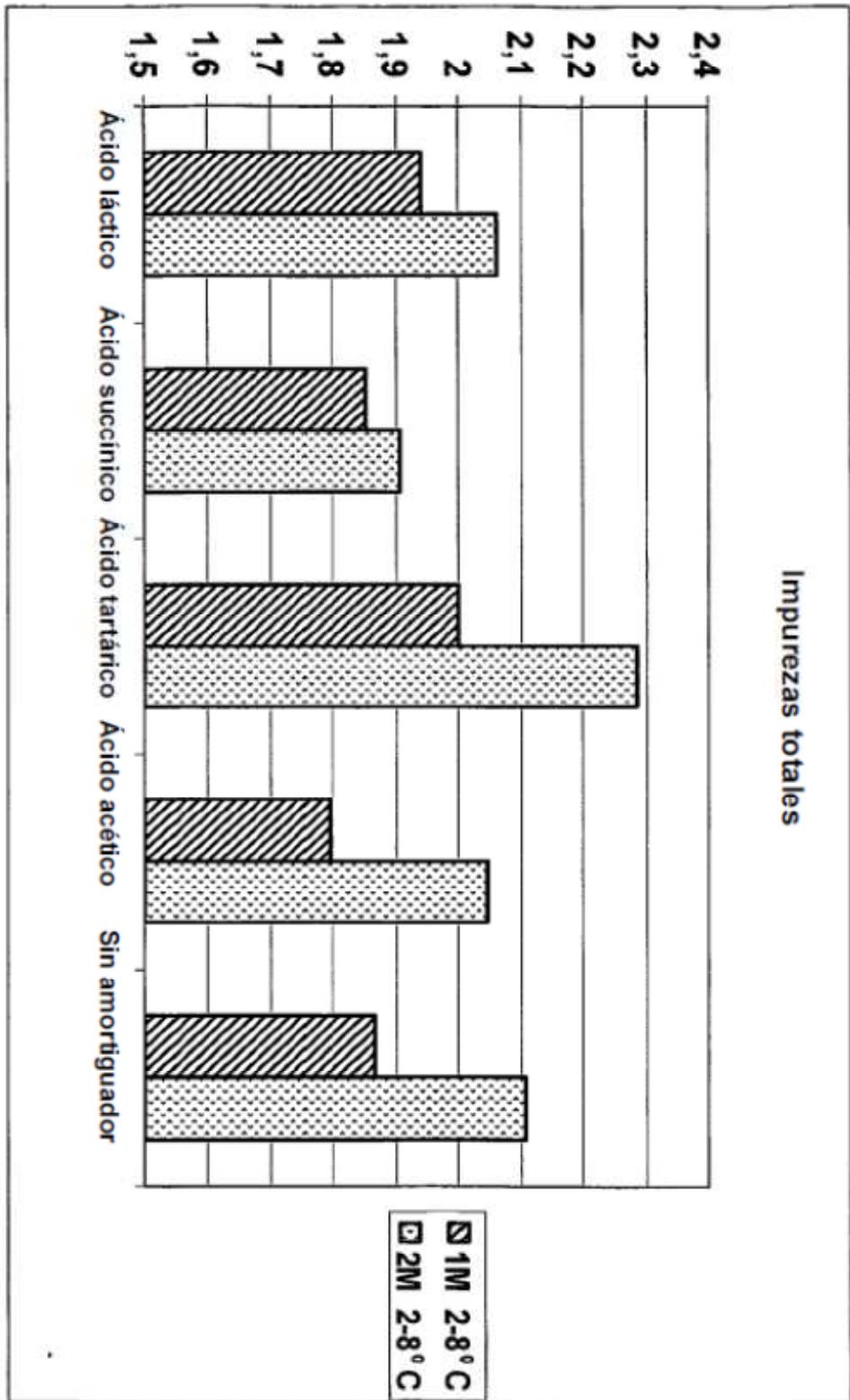


Figura 2

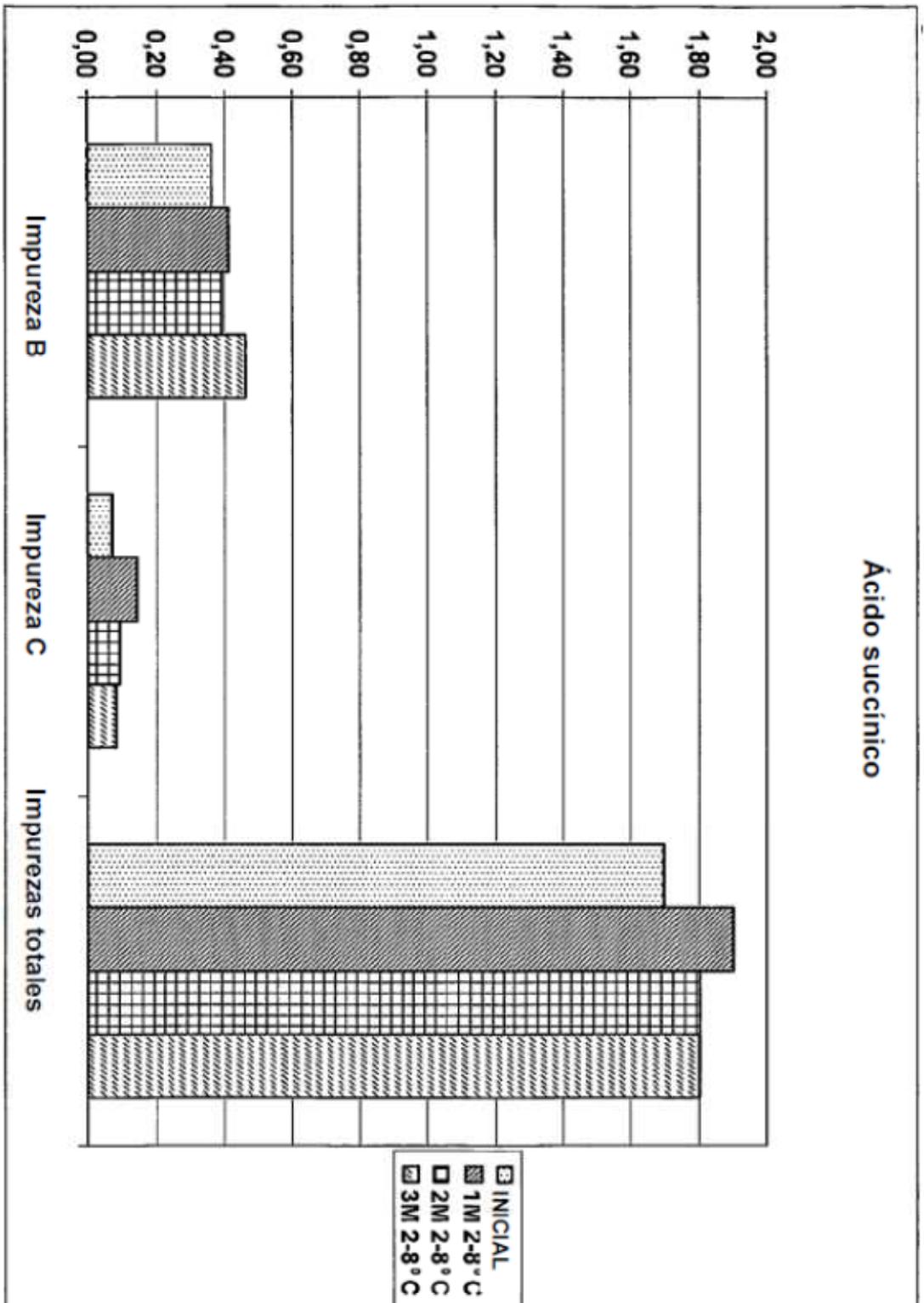


Figura 3

