

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 607 646**

51 Int. Cl.:

A61K 38/12 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/18 (2006.01)

A61K 31/198 (2006.01)

A61K 9/19 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.12.2012 PCT/US2012/071215**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.05.2014 WO14081443**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2012 E 12810519 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.09.2016 EP 2922530**

54 Título: **Formulaciones de acetato de caspofungina**

30 Prioridad:

20.11.2012 US 201261728406 P

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

03.04.2017

73 Titular/es:

**FRESENIUS KABI USA, LLC (100.0%)
1501 E. Woodfield Road, Suite 300E
Schaumburg, IL 60173, US**

72 Inventor/es:

**JIANG, ZHI-QIANG;
USAYAPANT, ARUNYA;
BOWMAN, DAVID;
KWOK, KEITH y
PETERSON, JOEL**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 607 646 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 acetato de caspofungina

REFERENCIA A APLICACIONES RELACIONADAS

ANTECEDENTES

5 Una diversidad de infecciones fúngicas puede producirse en pacientes debido a especies de hongos patógenos de *Candida* o *Aspergillus*. Ejemplos de tales infecciones fúngicas incluyen candidemia, candidiasis (incluyendo infecciones del esófago, infecciones abdominales, infecciones del espacio pleural e infecciones peritoneales), y la aspergilosis invasiva. Los agentes antifúngicos tempranos típicamente atacan la membrana celular interna del hongo invasivo. Estos agentes tempranos tenían una diversidad de inconvenientes, sin embargo, incluyendo los efectos
10 tóxicos secundarios, las interacciones fármaco-fármaco, variaciones en la eficacia entre los pacientes y resistencia a los hongos.

Una familia más reciente de agentes antifúngicos son las echinocandinas, que tratan las infecciones fúngicas a través de un mecanismo diferente - la inhibición de la enzima que forma β -(1,3)-D-glucano, un componente esencial de la pared celular externa de hongos. Dado que β -(1,3)-D-glucano no se produce de forma natural en las paredes
15 celulares de los mamíferos, es poco probable que la acción de las echinocandinas sea perjudicial para las células de un paciente infectado. Debido a la diferencia en su mecanismo de acción en relación con agentes anteriores, las echinocandinas no han experimentado una amplia resistencia por los hongos diana.

El acetato de caspofungina fue la primera de las echinocandinas en ser aprobada en los EE.UU. para su uso como un agente antifúngico. El nombre completo para el acetato de caspofungina se reseña como diacetato de 1-[(4*R*,5*S*)-
20 5-[(2-aminoetil)amino]-*N*²-(10,12-dimetil-1-oxotetradecil)-4-hidroxi-L-ornitina]-5-[(3*R*)-3-hidroxi-L-ornitina] pneumocandina Bo (sal), y una estructura química representativa de acetato de caspofungina se muestra en la FIG.1. Un régimen de tratamiento aprobado para adultos incluye una administración inicial de 70 miligramos (mg) de acetato de caspofungina, seguido por la administración diaria de 50 mg de acetato de caspofungina, en que cada una de las administraciones se lleva a cabo a través de infusión intravenosa a lo largo de 1 hora.

25 Dado que el acetato de caspofungina tiene una biodisponibilidad oral deficiente, típicamente ha sido proporcionado al personal médico como un sólido liofilizado, que luego se reconstituye antes de la administración intravenosa a un paciente. En un ejemplo, una formulación de acetato de caspofungina que está disponible comercialmente en la actualidad se vende bajo la marca registrada CANCIDAS[®]. CANCIDAS[®] para inyección (Merck & Co, Inc.;
30 Whitehouse Station, Nueva Jersey, EE.UU.) se encuentra actualmente disponible como un polvo liofilizado. CANCIDAS[®] está disponible en viales que contienen 54,6 mg o 75,6 mg de acetato de caspofungina, en combinación con sacarosa y manitol, y que incluye ácido acético e hidróxido sódico como modificadores del pH. CANCIDAS[®] se reconstituye para la administración mediante la combinación del polvo liofilizado con 10,8 mililitros (mL) de un líquido de reconstitución (tal como cloruro sódico al 0,9%) para proporcionar una disolución con una
35 concentración de acetato de caspofungina de 7 miligramos por mililitro (mg/mL) o 5 mg/mL. Este líquido reconstituido típicamente se diluye con un líquido de infusión antes de la administración.

Uno de los desafíos asociados con la formulación comercialmente disponible de acetato de caspofungina es su inestabilidad, incluyendo su inestabilidad a temperaturas ambiente. Los productos de degradación de acetato de caspofungina a temperatura ambiente (~ 25 °C) incluyen diversos dímeros de caspofungina, así como otras
40 sustancias. Los protocolos actuales requieren acetato de caspofungina a almacenar a -70 °C (\pm 10 °C), y requieren que la formulación liofilizada de CANCIDAS[®] sea almacenada a temperaturas de 2-8 °C. Un líquido reconstituido formado a partir de la formulación de CANCIDAS[®] debe ser diluido en el espacio de una hora, y después se administra dentro de 24 horas o se almacena a 2-8 °C durante hasta 48 horas. Estas limitaciones de temperatura y tiempo presentan dificultades potenciales para una administración efectiva de acetato de caspofungina, tanto en entornos profesionales médicos como en entornos ambulatorios. Véase, por ejemplo, Tsiouris, Maria et al. "Stability and compatibility of reconstituted caspofungin in select elastomeric infusion devices", International Journal of
45 Pharmaceutical Compounding (2010), 14(5), 436-439.

Se ha reseñado que diversas reformulaciones mejoran la estabilidad de caspofungina. El uso de la forma de sal acetato de caspofungina era un esfuerzo inicial para mejorar la estabilidad de caspofungina, ya que versiones anteriores de formulaciones de caspofungina utilizaban la sal tartrato en su lugar. Por lo tanto, la formulación

CANCIDAS[®], que incluye caspofungina en su forma de sal acetato, ha mejorado la estabilidad con relación a las formulaciones de tartrato de caspofungina. Véase el documento US 5.952.300, columna 2, líneas 22-56 y columna 8, líneas 11-67.

5 En otro ejemplo, los modificadores del pH ácido acético e hidróxido de sodio se eliminaron de la formulación de CANCIDAS[®], y las formulaciones resultantes tenían una estabilidad mejorada a temperaturas ambiente. Las formulaciones liofilizadas eran más estables con respecto a caspofungina a 25 °C durante 12 semanas, y las disoluciones reconstituidas de las formulaciones eran más estables con respecto a la caspofungina a 25 °C durante 2 días. Véase el documento US 2009/0170753, párrafos [0080], [0204] - [0207] y [0214] - [0217].

10 En otro ejemplo, la sacarosa y el manitol en la formulación de CANCIDAS[®] fueron reemplazados por un azúcar no reductor tal como trehalosa, y las formulaciones resultantes habían mejorado la estabilidad a temperaturas ambiente. Las formulaciones liofilizadas que contenían trehalosa eran más estables con respecto a caspofungina a 30 °C durante un máximo de 72 semanas, y a 40 °C durante hasta 24 semanas. Véase el documento US 2010/0137197, párrafos [0114] - [0119].

15 Es deseable tener formulaciones de acetato de caspofungina que se pueden almacenar en forma de sólidos liofilizados, sin la necesidad de controlar la temperatura circundante. Por ejemplo, es deseable que una formulación liofilizada de acetato de caspofungina sea estable a temperaturas de 25 °C o superiores durante un período de 6 meses a 2 años. Preferiblemente, sería conveniente preparar, almacenar, reconstituir y administrar tales formulaciones estabilizadas.

SUMARIO

20 En un aspecto, la invención proporciona una composición que incluye acetato de caspofungina y al menos un aminoácido, en que la composición es un sólido.

En otro aspecto de la invención, es una composición que incluye de 50 a 70 mg de acetato de caspofungina, y arginina. La relación en masa de arginina a acetato de caspofungina es de 2:5 a 3:1, y la composición es un sólido.

25 En otro aspecto de la invención, es una composición formada por un método que incluye la formación de una mezcla líquida que incluye un disolvente, acetato de caspofungina, y al menos un aminoácido, y la liofilización de la mezcla líquida para formar una composición sólida.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

30 La invención se puede entender mejor con referencia a los siguientes dibujos y la descripción. Los componentes de las figuras no están necesariamente a escala y no pretenden representar con precisión moléculas o sus interacciones, haciéndose énfasis en su lugar en ilustrar los principios de la invención.

La FIG. 1 representa una estructura química de acetato de caspofungina.

Las FIGs. 2A y 2B representar estructuras químicas de ejemplos de aminoácidos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

35 Formulaciones liofilizadas que incluyen acetato de caspofungina y un aminoácido puede proteger acetato de caspofungina de la degradación. Estas formulaciones pueden almacenarse a temperatura ambiente durante un máximo de dos años y, por lo tanto, pueden no requerir el almacenamiento en un refrigerador o congelador antes de su uso. La reconstitución de las formulaciones liofilizadas con un líquido de soporte puede proporcionar un líquido inyectable que se puede utilizar para administrar acetato de caspofungina.

40 Una composición puede incluir acetato de caspofungina, al menos un aminoácido y, opcionalmente, una o más de otras sustancias, en donde la composición es un sólido. La composición sólida se puede preparar formando una mezcla líquida que incluye un disolvente, acetato de caspofungina, y al menos un aminoácido, y después liofilizando la mezcla. La composición sólida resultante puede utilizarse en la administración de acetato de caspofungina a un paciente mediante combinando la composición con un soporte acuoso para formar una disolución o emulsión que, por ejemplo, se puede inyectar en un paciente.

El acetato de caspofungina es una sal de un equivalente de caspofungina y dos equivalentes de ácido acético, proporcionando una fórmula empírica de $C_{52}H_{88}N_{10}O_{15} \cdot 2C_2H_4O_2$, y un peso fórmula de 1.213,42 gramos por mol. La estructura química mostrada en la FIG.1 representa el acetato de caspofungina en su forma asociada. El acetato de caspofungina puede disociarse de uno o ambos de sus equivalentes de ácido acético en presencia de un disolvente; sin embargo, la sal todavía incluye tanto la caspofungina cíclica como la especie de ácido acético. Por lo tanto, la expresión "acetato de caspofungina" incluye tanto una combinación asociada de caspofungina y ácido acético como caspofungina y ácido acético en un estado disociado, tal como puede ocurrir cuando la sal se combina con un disolvente.

Acetato de caspofungina no incluye sales de caspofungina con sustancias distintas de ácido acético. Por ejemplo, se ha informado de que la caspofungina puede formar sales farmacéuticamente aceptables con sustancias que incluyen cationes tales como sodio, potasio, aluminio, calcio, litio, magnesio y zinc; ácidos tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, maleico, cítrico, tartárico, succínico, oxálico, málico, glutámico, láctico, propiónico y pamoico; y bases tales como amoníaco, etilendiamina, *N*-metil-glutamina, lisina, arginina, ornitina, colina, *N,N'*-dibenciltilen-diamina, cloroprocaína, dietanolamina, procaína, *N*-bencilfenetilamina, dietilamina, piperazina, tris(hidroxiometil)aminometano e hidróxido de tetrametil-amonio. Véase la patente de EE.UU. N° 5.378.804 en la columna 1, línea 67 - columna 2, línea 5; la patente de EE.UU. N° 5.936.062 en la columna 2, líneas 47-67; y el documento US 2009/0170753 en los párrafos 35-36. Estas sales alternativas, sin embargo, no incluyen especies de ácido acético y, por lo tanto, no se incluyen en la expresión "acetato de caspofungina".

Una composición sólida que incluye acetato de caspofungina y un aminoácido puede incluir una cantidad de acetato de caspofungina que sea suficiente para una dosis inicial única de acetato de caspofungina, o una cantidad suficiente para una dosis diaria de mantenimiento de acetato de caspofungina. Una composición sólida que incluye acetato de caspofungina y un aminoácido puede incluir una cantidad de acetato de caspofungina que sea suficiente para dos o más dosis iniciales de acetato de caspofungina, o una cantidad suficiente para dos o más dosis de mantenimiento diarias de acetato de caspofungina. La cantidad de acetato de caspofungina en la composición puede ser una cantidad terapéutica diferente. Por ejemplo, la cantidad de acetato de caspofungina en la composición puede ser una cantidad suficiente para la mitad de una dosis inicial única, o para la mitad de una dosis de mantenimiento diaria.

En un ejemplo, una composición sólida que incluye acetato de caspofungina y un aminoácido pueden incluir de 10 a 150 miligramos (mg) de acetato de caspofungina. Preferiblemente, la composición incluye de 25 a 100 mg de acetato de caspofungina o de 50 a 70 mg de acetato de caspofungina. Cantidades actualmente preferidas de acetato de caspofungina en la composición incluyen aproximadamente 50 mg y aproximadamente 70 mg.

Una composición sólida que incluye acetato de caspofungina y un aminoácido incluye uno o más aminoácidos, que son compuestos que contienen al menos un grupo ácido carboxílico [-C(=O)OH] y al menos un grupo amina primaria o secundaria [-NH₂ o -RNH, en que -R es una entidad molecular distinta de -H], pero que carecen de un grupo amida secundaria [-C(=O)-NH-]. La FIG. 2 representa estructuras químicas de ejemplos de aminoácidos, incluyendo alanina **202**, ácido 4-aminobutanoico **204**, ácido 3-aminopentanoico **206**, ácido 5-aminopentanoico **208**, ácido 6-aminohexanoico **210**, ácido 8-aminooctanoico **212**, arginina **214**, ácido aspártico **216**, asparagina **218**, cisteína **220**, ácido glutámico **222**, glutamina **224**, glicina **226**, histidina **228**, isoleucina **230**, leucina **232**, lisina **234**, metionina **236**, metil-lisina **238**, ornitina **240**, fenilalanina **242**, prolina **244**, serina **246**, treonina **248**, triptófano **250**, tirosina **252** y valina **254**. Otros aminoácidos, incluyendo isómeros y derivados sustituidos de los aminoácidos representados en la FIG. 2, pueden estar presentes en la composición.

Aminoácidos actualmente preferidos para uso en las composiciones sólidas que incluyen acetato de caspofungina y al menos un aminoácido incluyen ácido 6-aminohexanoico **210**, arginina **214**, asparagina **218**, glicina **226**, lisina **234**, metil-lisina **238** y ornitina **240**. Una composición sólida que incluye acetato de caspofungina y un aminoácido puede incluir uno o más aminoácidos que contienen al menos dos grupos amina primaria o secundaria. Ejemplos de aminoácidos que contienen al menos dos grupos amina primaria o secundaria incluyen arginina **214**, asparagina **218**, lisina **234**, metil-lisina **238** y ornitina **240**.

Sorprendentemente, se ha descubierto que una composición sólida que incluye acetato de caspofungina y un aminoácido puede ser más estable que una composición sólida que incluye acetato de caspofungina, manitol y sacarosa, tal como la formulación CANCIDAS[®] (Merck & Co, Inc.). Actualmente se cree que las composiciones sólidas que incluyen acetato de caspofungina y un aminoácido pueden ser capaces de proteger el acetato de caspofungina de la degradación durante un año o más a temperatura ambiente (~ 25 °C), y durante 6 meses o más a temperaturas elevadas.

Los aminoácidos arginina, asparagina y glicina pueden estabilizar el acetato de caspofungina en composiciones sólidas. La Tabla 1 muestra los resultados de análisis de estabilidad de composiciones liofilizadas de acetato de caspofungina con arginina **214**, asparagina **218** y glicina **226**, y para una composición liofilizada convencional de acetato de caspofungina con manitol y sacarosa. Para cada una de las composiciones sólidas enumeradas en la Tabla 1 que incluían un aminoácido, 50 mg de acetato de caspofungina se combinaron con el aminoácido de la lista y con agua para inyección (USP), y el pH se ajustó a aproximadamente 6,0. Las mezclas acuosas se liofilizaron después para proporcionar polvos sólidos. Muestras de cada una de las composiciones sólidas se sellaron en viales a temperaturas de 5 °C, 25 °C o 40 °C. La estabilidad del acetato de caspofungina en las composiciones con el tiempo a cada una de las temperaturas se determinó mediante el análisis de muestras por cromatografía líquida de alta presión (HPLC) y después calculando la cantidad total de impurezas relevantes de caspofungina detectadas en cada uno de los análisis por HPLC por ciento del área del pico. El análisis por HPLC se realizó utilizando una HPLC de fase inversa con un detector de la longitud de onda variable de UV/VIS y una columna C-18 (2,7 micras, 150x4.6 mm DI). La muestra de líquido se hizo pasar a través de la HPLC utilizando elución en gradiente a un caudal de 1,0 mL/min y una temperatura de 25 °C. Las impurezas se detectaron utilizando detección UV a 225 nm, en que el límite de cuantificación era < 0,05%. La Tabla 1 enumera el porcentaje total de impurezas medido para las composiciones liofilizadas.

Tabla 1: Estabilidad de Composiciones de Acetato de Caspofungina

Excipiente:		Glicina	Arginina		Asparagina		Manitol + Sacarosa*
Relación en masa de Aminoácido:Acetato de Caspofungina:		1:1	1:1	2:1	2:5	3:5	-
Contenido de humedad (%):		0,50	0,54	1,24	0,87	1,45	-
Tiempo (días)	Temperatura (°C)	Impurezas totales (%)					
4	5	1,61	0,60	-	-	1,05	-
7		1,57	0,65	0,62	0,80	1,05	-
14		1,62	0,67	0,58	1,02	1,09	-
29		1,98	-	0,61	1,28	1,48	-
7	25	4,78	0,69	0,65	1,85	2,64	2,06
14		6,19	0,67	0,62	1,87	4,48	-
29		7,44	0,73	0,65	3,41	4,75	2,09
7	40	13,77	1,10	0,76	5,77	7,36	6,34
14		17,98	1,32	0,82	7,87	11,91	-
29		21,30	1,62	0,91	13,66	13,14	23,65
56		-	2,23	1,37	-	-	-

* Formulación convencional; 1,93% de impurezas totales en el tiempo = 0 días

La composición sólida que tiene una relación de masa de arginina **214** a acetato de caspofungina de 2:1 tenía el nivel más bajo de impurezas de las composiciones enumeradas en la Tabla 1, desde los días iniciales del análisis y hasta 56 días a 40 °C. Cuando se almacena a 5 °C, 25 °C (~ temperatura ambiente) y 40 °C durante 29 días, los niveles de impurezas para esta composición fueron sólo de 0,61%, 0,65% y 0,91%, respectivamente.

Esta composición de arginina 2:1 era más estable que la composición convencional de manitol y sacarosa en cada instante y temperatura para los cuales están listados resultados comparativos. Cuando se almacena a 25 °C durante 7 días, el nivel de impurezas en la composición sólida que tiene una relación de masa de arginina a acetato de caspofungina de 2:1 era 68% menor que el nivel de impurezas en la composición convencional de manitol y sacarosa [68% = 100% x (2,06% - 0,65%) / 2,06%]. Cuando se almacena a 25 °C durante 29 días, el nivel de impurezas en la composición sólida que tiene una relación de masa de arginina a acetato de caspofungina de 2:1 era 69% menor que el nivel de impurezas en la composición convencional de manitol y sacarosa [69% = 100% x (2,09% - 0,65%) / 2,09%]. Cuando se almacena a 40 °C durante 7 días, el nivel de impurezas en la composición sólida que tiene una relación de masa de arginina a acetato de caspofungina de 2:1 era 88% menor que el nivel de impurezas en la composición convencional de manitol y sacarosa [88% = 100% x (6,34% - 0,76%) / 6,34%]. Cuando se almacena a 40 °C durante 29 días, el nivel de impurezas en la composición sólida que tiene una relación de masa de arginina a acetato de caspofungina de 2:1 era 96% menor que el nivel de impurezas en la composición convencional de manitol y sacarosa [96% = 100% x (23,65% - 0,91%) / 23,65%].

Cuando se somete a un almacenamiento prolongado durante 8 semanas (56 días) a una temperatura elevada de 40 °C, esta composición de arginina 2:1 mantenía un nivel de impurezas total de 1,37%, lo que es aceptable en la

5 Conferencia Internacional sobre la Armonización de los Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano (ICH). En base a esta estabilidad aceptable bajo estas condiciones de envejecimiento acelerado, se cree actualmente que una composición sólida que incluye acetato de caspofungina y arginina en una relación en masa de 2:1 de aminoácido a acetato de caspofungina será estable durante un máximo de 2 años a temperatura ambiente, y será estable durante 6 meses o más a 40 °C.

10 El efecto de arginina **214** en la estabilidad de acetato de caspofungina en una composición sólida parecía estar relacionada con la cantidad relativa de aminoácidos en la composición. La composición sólida que tiene una relación en masa de arginina a acetato de caspofungina de 1:1 tenía un mayor nivel de impurezas que el de la composición sólida que tiene una relación en masa de arginina a acetato de caspofungina de 2:1, en cada momento y temperatura para los cuales están listados resultados comparativos.

15 A pesar de esta disminución en la estabilidad, la composición que tiene la relación en masa inferior de arginina a acetato de caspofungina de 1:1 era aún más estable que el manitol convencional y la composición de sacarosa en cada instante y temperatura para los cuales están listados resultados comparativos. Cuando se almacena a 25 °C durante 7 días, el nivel de impurezas en la composición sólida que tiene una relación en masa de arginina a acetato de caspofungina de 1:1 era 67% menor que el nivel de impurezas en la composición convencional de manitol y sacarosa [67% = 100% x (2,06% - 0,69%) / 2,06%]. Cuando se almacena a 25 °C durante 29 días, el nivel de impurezas en la composición sólida que tiene una relación en masa de arginina a acetato de caspofungina de 1:1 era 65% menor que el nivel de impurezas en la composición convencional de manitol y sacarosa [65% = 100% x (2,09% - 0,73%) / 2,09%]. Cuando se almacena a 40 °C durante 7 días, el nivel de impurezas en la composición sólida que tiene una relación en masa de arginina a acetato de caspofungina de 1:1 era 83% menor que el nivel de impurezas en la composición convencional de manitol y sacarosa [83% = 100% x (6,34% - 1,10%) / 6,34%]. Cuando se almacena a 40 °C durante 29 días, el nivel de impurezas en la composición sólida que tiene una relación de masa de arginina a acetato de caspofungina de 1:1 era 93% menor que el nivel de impurezas en la composición convencional de manitol y sacarosa [93% = 100% x (23,65% - 1,62%) / 23,65%].

25 El efecto estabilizador de asparagina **218** con respecto al acetato de caspofungina en una composición sólida fue menor que el efecto estabilizador de arginina. Las composiciones sólidas que tienen relaciones en masa de asparagina a acetato de caspofungina de 2:5 ó 3:5 tenían niveles más altos de impurezas que las composiciones sólidas que tienen una relación en masa de arginina a acetato de caspofungina de 2:1 ó 1:1, en cada instante y temperatura para los cuales están listados resultados comparativos. Composiciones que tienen una relación en masa de arginina a acetato de caspofungina mayor que 3:5 no fueron analizadas debido a la solubilidad acuosa inferior de asparagina en comparación con arginina. A pesar de esta disminución en la estabilidad con relación a las composiciones que contienen arginina, la estabilidad de acetato de caspofungina en composiciones que contienen asparagina era equiparable a la de la composición convencional de manitol y sacarosa. Además de ello, cuando se almacenan a 40 °C durante 29 días, el nivel de impurezas en las composiciones sólidas que tienen relaciones en masa de asparagina a acetato de caspofungina de 2:5 ó 3:5 eran 42-44% menor que el nivel de impurezas en la composición convencional de manitol y sacarosa [(42% = 100% x (23,65% - 13,66%) / 23,65%); (44% = 100% x (23,65% - 13,14%) / 23,65%)].

40 El efecto estabilizador de glicina **226** con respecto a acetato de caspofungina en una composición sólida era menor que los efectos estabilizadores de arginina o asparagina. La composición sólida que tiene una relación en masa de glicina a acetato de caspofungina de 1:1 tenía niveles más altos de impurezas que las composiciones sólidas que contienen arginina o asparagina, en cada instante y temperatura para los cuales están listados resultados comparativos. Como se indica en las Tablas 2 y 4 que figuran más adelante, la relación en masa de glicina a acetato de caspofungina podría ser mayor que 1:1, tal como 2:1 ó 3:1.

45 A pesar de esta disminución en la estabilidad con relación a las composiciones que contienen arginina, las composiciones de acetato de caspofungina con glicina eran todavía más estables en general que la composición convencional de manitol y sacarosa cuando se almacena durante 29 días a 40 °C. Cuando se almacena a 40 °C durante 29 días, el nivel de impurezas en la composición sólida que tiene una relación en masa de glicina a acetato de caspofungina de 1:1 era 10% menor que el nivel de impurezas en la composición convencional de manitol y sacarosa [10% = 100% x (23,65% - 21,30%) / 23,65%].

50 Una diversidad de aminoácidos distintos de arginina, asparagina y glicina también puede estabilizar acetato de caspofungina en composiciones sólidas. La Tabla 2 enumera los resultados de análisis de estabilidad de composiciones liofilizadas de acetato de caspofungina con los aminoácidos ácido 6-aminohexanoico **210**, arginina **214**, glicina **226**, lisina **234**, metil-lisina **238** y ornitina **240**. Para cada una de las composiciones sólidas enumeradas

5 en la Tabla 2, 50 mg de acetato de caspofungina se combinaron con el aminoácido listado y con agua para inyección (USP), y se ajustó el pH. Las mezclas acuosas se liofilizaron después para proporcionar polvos sólidos. Muestras de cada una de las composiciones sólidas se sellaron en viales a temperaturas de 25 °C, 40 °C o 55 °C. La estabilidad del acetato de caspofungina en las composiciones a lo largo del tiempo a cada una de las temperaturas se determinó mediante el análisis de muestras mediante HPLC y, a continuación, calculando la cantidad total de impurezas relevantes detectadas en cada uno de los análisis por HPLC por ciento del área del pico, tal como se describe anteriormente con respecto a los resultados de la Tabla 1. La Tabla 2 enumera las impurezas totales por ciento medidos para las composiciones liofilizadas.

Tabla 2: Composiciones de Acetato de Caspofungina (CA) que Contienen Aminoácidos (AA)

		Aminoácidos (AA): Arginina	Glicina	Ornitina	Lisina	Ácido 6 amino-hexanoico	Metil-lisina
Relación en masa (AA: CA):		1:1	3:1	2:1	2:1	2:1	2: 1
pH *:		6,55	7,21	6,46	6,66	6,65	6.36
Contenido de humedad (%):		0,67	1,36	0,56	0,64	0,64	0.46
Tiempo (semanas)	Temperatura (°C)	<u>Impurezas totales (%)</u>					
0	-	0,78	1,53	1,14	0,84	0,86	0,68
2		-	9,70	5,01	2,72	2,66	0,92
4	25	-	10,55	4,01	3,13	3,97	0,94
8		-	-	-	-	-	1,28
2		1,53	20,15	8,14	6,07	9,13	4,18
4	40	2,23	28,88	12,80	8,09	13,80	5,87
8		2,61	-	-	-	-	-
12		2,56	-	-	-	-	-
2		2,87	44,70	18,51	16,65	29,82	33,38
4	55	4,42	-	-	-	-	-

* pH de líquido cuando se reconstituye en agua para inyección.

- 10 De las composiciones sólidas enumeradas en la Tabla 2, la composición que tiene una relación en masa de arginina **214** a acetato de caspofungina de 1:1 tenía el nivel más bajo de impurezas a temperaturas elevadas de 40 °C y 55 °C, manteniendo los niveles totales de impureza por debajo de 5% durante los tiempos y las temperaturas enumerados. Las composiciones que contienen ácido 6-aminohexanoico **210**, lisina **234**, metil-lisina **238** u ornitina **240** eran menos estables que la composición de arginina, que tiene niveles totales de impurezas de 5,87% - 13,80% a una temperatura elevada de 40 °C durante 4 semanas, y niveles totales de impurezas de 16,65% - 33,38% a una temperatura elevada de 55°C durante 2 semanas. La composición que contiene glicina **226** era la menos estable de las composiciones de aminoácidos, con un nivel total de impurezas de 28,88% a una temperatura elevada de 40 °C durante 4 semanas, y un nivel de impurezas total de 44,70% a una temperatura elevada de 55 °C durante 2 semanas.
- 20 La arginina se puede utilizar en diferentes cantidades con relación a la cantidad de acetato de caspofungina en composiciones sólidas. La Tabla 3 enumera los resultados de los análisis de estabilidad de composiciones liofilizadas de acetato de caspofungina con relaciones en masa de arginina **214** a acetato de caspofungina de 1:1 ó 2:1. Para cada una de las composiciones sólidas enumeradas en la Tabla 3, 50 mg de acetato de caspofungina se combinaron con el aminoácido enumerado y con agua para inyección (USP), y el pH se ajustó. Las mezclas acuosas se liofilizaron después para proporcionar polvos sólidos. Muestras de cada una de las composiciones sólidas se sellaron en viales a temperaturas de 25 °C, 40 °C o 55 °C. La estabilidad del acetato de caspofungina en las composiciones a lo largo del tiempo a cada una de las temperaturas se determinó mediante el análisis de muestras mediante HPLC y, a continuación, calculando la cantidad total de impurezas relevantes detectadas en cada uno de los análisis por HPLC por ciento del área del pico, tal como se describe anteriormente con respecto a los resultados de la Tabla 1. La Tabla 3 enumera el porcentaje de impurezas totales medidas para las composiciones liofilizadas.
- 25
- 30

Tabla 3: Composiciones de Acetato de Caspofungina (CA) que Contienen Aminoácidos (AA)

Aminoácido (AA):		Arginina			
Relación en masa (AA:CA):		1:1	2:1	2:1	2:1
pH *:		6,55	5,77	6,74	7,46
Contenido de humedad (%):		0,67	-	-	-
Tiempo (semanas)	Temperatura (° C)	Impurezas totales (%)			
0	-	0,78	1,25	1,28	1,50
12	25	-	1,53	1,63	1,68
2	40	1,53	-	-	-
4		2,23	1,91	2,03	2,12
8		2,61	2,73	2,42	2,52
12		2,56	2,84	2,69	2,77
2	55	2,87	3,82	3,96	4,08
4		4,42	4,81	4,91	5,39

* pH de líquido cuando se reconstituye en agua para inyección.

- Las composiciones sólidas que tienen relaciones en masa de arginina **214** a acetato de caspofungina de 1:1 ó 2:1 enumeradas en la Tabla 3 tuvieron una buena estabilidad del acetato de caspofungina. Cuando se almacena a 40 °C durante un máximo de 12 semanas, cada una de las composiciones relacionadas mantenía los niveles totales de impurezas por debajo del 3%. Cuando se almacena a 55 °C, la composición que tiene un pH alcalino después de la reconstitución tenía ligeramente menos estabilidad del acetato de caspofungina que las composiciones que tienen valores de pH ácidos. Cada una de las composiciones enumeradas, sin embargo, mantenía los niveles totales de impurezas por debajo de 5,5% cuando se almacena a 55 °C durante un máximo de 4 semanas.
- La estabilización de acetato de caspofungina por los aminoácidos es sorprendente e inesperada tal como se muestra comparando las estabilidades de las composiciones sólidas de acetato de caspofungina en combinación con un agente estabilizante de la liofilización típico y/o glicina. Composiciones sólidas de acetato de caspofungina que contienen hidroxietil-almidón (HES) eran menos estables de lo que lo eran composiciones sólidas de acetato de caspofungina que contenían glicina. Dado que HES es un agente estabilizante de la liofilización típico, la mejora en la estabilización de acetato de caspofungina que se produce cuando HES es reemplazado por glicina no se debe a una simple sustitución de un conocido agente estabilizante con otro agente estabilizante. Además, puesto que la glicina era el estabilizador menos eficaz de los aminoácidos enumerados en las Tablas 1 y 2 anteriores, la mejora en la estabilización lograda mediante la sustitución de HES con un aminoácido no es un resultado de la optimización de la composición de aminoácidos.
- Tabla 4 enumera los resultados del análisis de la estabilidad de composiciones liofilizadas de acetato de caspofungina con HES y/o glicina. Para cada una de las formulaciones enumeradas en la Tabla 4, 50 mg de acetato de caspofungina se combinaron con el o los excipientes enumerados y con agua para inyección (USP), y el pH se ajustó a aproximadamente 6,0. Las mezclas acuosas se liofilizaron después para proporcionar polvos sólidos. Muestras de cada una de las formulaciones se sellaron en viales a temperaturas de 5 °C, 25 °C o 40 °C. La estabilidad del acetato de caspofungina en las formulaciones a lo largo del tiempo a cada una de las temperaturas se determinó analizando muestras mediante HPLC y, a continuación, calculando la cantidad total de impurezas relevantes detectadas en cada uno de los análisis por HPLC mediante el porcentaje del área del pico, tal como se describe anteriormente con respecto a los resultados de la Tabla 1. La Tabla 4 enumera el porcentaje de impurezas totales para las formulaciones liofilizadas de acetato de caspofungina con los excipientes HES y/o glicina.

30

Tabla 4: Estabilidad de Composiciones de Acetato de Caspofungina que contienen HES y/o Glicina

Excipiente:		HES	HES + glicina (1: 1)	Glicina		
Relación en masas (Excipiente: Acetato de caspofungina):		2:1	2:1	2:1	1:1	1:1
Contenido de humedad (%):		0,62	0,39	0,49	0,53	1,29
Tiempo (días)	Temperatura (°C)	Impurezas totales (%)				
0	-	2,10	1,25	0,81	0,90	1,02
7		2,90	1,57	0,90	1,08	1,12
14	5	2,85	1,61	0,85	1,09	-
28		3,40	1,75	0,84	1,09	1,31
7		6,48	3,39	1,48	2,09	2,58
14	25	8,79	4,30	1,90	2,67	3,59
28		10,15	5,89	2,68	3,76	5,31
7		18,04	12,21	5,10	7,87	8,08
14	40	24,71	16,98	7,59	12,52	13,17
28		-	-	9,40	13,76	-

5 La formulación HES (relación en masa de HES a acetato de caspofungina de 2:1) tenía un alto nivel de impurezas, incluso al comienzo del análisis. El nivel de impurezas de 2,10% al comienzo del análisis se elevó a 3,40%, 10,15% y 24,71% después de almacenamiento durante 28 días a 5 °C, durante 28 días a 25 °C (~ temperatura ambiente) y durante 14 días a 40 °C, respectivamente.

10 La sustitución de la mitad del excipiente HES con glicina redujo la cantidad de impurezas en la formulación con relación a las cantidades en la formulación de HES 2:1. Sustituyendo la mitad del excipiente HES con glicina se redujo la cantidad de impurezas al comienzo del análisis en un 41% [$40,5\% = 100\% \times (2,10\% - 1,25\%) / 2,10\%$], se redujo la cantidad de impurezas después de almacenamiento durante 28 días a 5 °C en un 49% [$48,5\% = 100\% \times (3,40\% - 1,75\%) / 3,40\%$], se redujo la cantidad de impurezas después de almacenamiento durante 28 días a 25 °C en un 42% [$42,0\% = 100\% \times (10,15\% - 5,89\%) / 10,15\%$], y se redujo la cantidad de impurezas después de almacenamiento durante 14 días a 40 °C en un 31% [$31,3\% = 100\% \times (24,71\% - 16,98\%) / 24,71\%$].

15 Sustituyendo el excipiente HES restante con glicina se redujo aún más la cantidad de impurezas en la formulación. Las formulaciones con glicina, pero sin HES como un excipiente (relación en masa de glicina a acetato de caspofungina de 1:1 ó 2:1) tenían niveles de impurezas de aproximadamente 1% o menos al comienzo del análisis. Sustituyendo el excipiente HES restante con glicina (relación en masa de glicina a acetato de caspofungina de 2:1) se redujo aún más la cantidad de impurezas al comienzo del análisis en un 35% [$35,2\% = 100\% \times (1,25\% - 0,81\%) / 1,25\%$], se redujo aún más la cantidad de impurezas después de almacenamiento durante 28 días a 5 °C en un 52% [$52,0\% = 100\% \times (1,75\% - 0,84\%) / 1,75\%$], se redujo aún más la cantidad de impurezas después de almacenamiento durante 28 días a 25 °C en un 55% [$54,5\% = 100\% \times (5,89\% - 2,68\%) / 5,89\%$] y se redujo aún más la cantidad de impurezas después de almacenamiento durante 14 días a 40 °C en un 55% [$55,3\% = 100\% \times (16,98\% - 7,59\%) / 16,98\%$]. En general, la sustitución de todo el excipiente HES con glicina redujo la cantidad de impurezas al comienzo del análisis en un 61% [$61,4\% = 100\% \times (2,10\% - 0,81\%) / 2,10\%$], redujo la cantidad de impurezas después de almacenamiento durante 28 días a 5 °C en un 75% [$75,3\% = 100\% \times (3,40\% - 0,84\%) / 3,40\%$], redujo la cantidad de impurezas después de almacenamiento durante 28 días a 25 °C en un 74% [$73,6\% = 100\% \times (10,15\% - 2,68\%) / 10,15\%$] y redujo la cantidad de impurezas después de almacenamiento durante 14 días a 40 °C en un 69% [$69,3\% = 100\% \times (24,71\% - 7,59\%) / 24,71\%$].

30 Se observó la estabilización de acetato de caspofungina debido a la separación de HES incluso cuando la concentración del aminoácido era menor que la concentración del HES. La formulación con una relación en masa de glicina a acetato de caspofungina de 1:1 y un contenido de humedad de 0,53% correspondía a la separación del excipiente HES de la formulación que tiene una relación en masa de HES a glicina a acetato de caspofungina de

1:1:1. Por lo tanto, la separación del HES redujo la cantidad de impurezas al comienzo del análisis en un 28% [28,0% = 100% x (1,25% - 0,90%) / 1,25%], redujo la cantidad de impurezas después de almacenamiento durante 28 días a 5 °C en un 38% [37,7% = 100% x (1,75% - 1,09%) / 1,75%], redujo la cantidad de impurezas después de almacenamiento durante 28 días a 25 °C en un 36% [36,2% = 100% x (5,89% - 3,76%) / 5,89%] y redujo la cantidad de impurezas después de almacenamiento durante 14 días a 40 °C en un 26% [26,3% = 100% x (16,98% - 12,52%) / 16,98%].

En general, el cambio de la formulación de una relación en masa de HES a acetato de caspofungina de 2:1 a una relación en masa de glicina a acetato de caspofungina de 1:1 (contenido de humedad del 0,53%) redujo la cantidad de impurezas al comienzo del análisis en un 57% [57,1% = 100% x (2,10% - 0,90%) / 2,10%], redujo la cantidad de impurezas después de almacenamiento durante 28 días a 5 °C en un 68% [67,9% = 100% x (3,40% - 1,09%) / 3,40%], redujo la cantidad de impurezas después de almacenamiento durante 28 días a 25 °C en un 63% [63,0% = 100% x (10,15% - 3,76%) / 10,15%] y redujo la cantidad de impurezas después de almacenamiento durante 14 días a 40 °C en un 49% [49,3% = 100% x (24,71% - 12,52%) / 24,71%]. Así, aunque el acetato de caspofungina era menos estable en una formulación que tiene una relación en masa de glicina a acetato de caspofungina de 1:1 que en una formulación que tiene una relación en masa de glicina a acetato de caspofungina de 2:1, el acetato de caspofungina era todavía más estable cuando se combina con glicina como el único excipiente que cuando HES era el único excipiente.

La estabilización de acetato de caspofungina liofilizado en combinación con un aminoácido puede verse afectada por el contenido de agua del sólido liofilizado. Haciendo referencia a la Tabla 3, un aumento de aproximadamente 2 veces en el contenido de agua (de 0,53% a 1,29%) de la formulación liofilizada que contiene una relación en masa de 1:1 de glicina a acetato de caspofungina resultó en una disminución en la estabilidad de acetato de caspofungina. Incluso esta estabilidad reducida, sin embargo, era una mejora con respecto a las formulaciones que incluían HES como excipiente, pero que tenían un contenido menor de humedad. Por lo tanto, incluso cuando se combina con un aumento de la humedad de 231% [230,8% = 100% x (1,29% - 0,39%) / 0,39%], la separación del excipiente HES de la formulación que tiene una relación en masa de HES a glicina a acetato de caspofungina de 1:1:1 redujo la cantidad de impurezas al comienzo del análisis en un 18% [18,4% = 100% x (1,25% - 1,02%) / 1,25%], redujo la cantidad de impurezas después de almacenamiento durante 28 días a 5 °C en un 25% [25,1% = 100% x (1,75% - 1,31%) / 1,75%], redujo la cantidad de impurezas después de almacenamiento durante 28 días a 25 °C en un 10% [9,8% = 100% x (5,89% - 5,31%) / 5,89%] y redujo la cantidad de impurezas después de almacenamiento durante 14 días a 40 °C en un 22% [22,4% = 100% x (16,98% - 13,17%) / 16,98%]. En general, el cambio de la formulación de una relación en masa de HES a acetato de caspofungina de 2:1 a una relación en masa de glicina a acetato de caspofungina de 1:1, incluso cuando se combina con un aumento de la humedad de 108% [108,1% = 100% x (1,29% - 0,62%) / 0,62%], redujo la cantidad de impurezas al comienzo del análisis en un 51% [51,4% = 100% x (2,10% - 1,02%) / 2,10%], redujo la cantidad de impurezas después de almacenamiento durante 28 días a 5 °C en un 62% [61,5% = 100% x (3,40% - 1,31%) / 3,40%], redujo la cantidad de impurezas después de almacenamiento durante 28 días a 25 °C en un 48% [47,7% = 100% x (10,15% - 5,31%) / 10,15%] y redujo la cantidad de impurezas después de almacenamiento durante 14 días a 40 °C en un 47% [46,7% = 100% x (24,71% - 13,17%) / 24,71%].

La estabilización sorprendente e inesperada de caspofungina por parte de los aminoácidos se puede utilizar para preparar composiciones sólidas incluyendo acetato de caspofungina que son más estables que una composición sólida convencional, incluyendo acetato de caspofungina, manitol y sacarosa. La estabilización sorprendente e inesperada de caspofungina por parte de los aminoácidos se puede utilizar para preparar composiciones sólidas incluyendo acetato de caspofungina que son capaces de proteger el acetato de caspofungina frente a la degradación durante un año o más a temperatura ambiente (~ 25 °C), y durante 6 meses o más a temperaturas elevadas.

Una composición sólida que incluye acetato de caspofungina y un aminoácido puede incluir una cantidad de aminoácido suficiente para estabilizar el acetato de caspofungina. Preferiblemente, la cantidad del aminoácido en la composición es a lo sumo una cantidad que se disolverá en una muestra de líquido acuoso, tal como un volumen de líquido acuoso utilizado para la reconstitución de la composición sólida.

En un ejemplo, una composición sólida que incluye acetato de caspofungina y un aminoácido pueden incluir de 20 a 350 mg del aminoácido. Para una composición sólida que incluye aproximadamente 50 mg de acetato de caspofungina, la cantidad de aminoácido en la composición es preferiblemente de 20 a 250 mg, de 20 a 150 mg, de 20 a 100 mg, de 30 a 250 mg, de 30 a 150 mg o de 30 a 100 mg. Para una composición sólida que incluye aproximadamente 70 mg de acetato de caspofungina, la cantidad de aminoácido en la composición es

preferiblemente de 28 a 350 mg, de 28 a 210 mg, de 28 a 140 mg, de 42 a 350 mg, de 42 a 210 mg o de 42 a 140 mg.

5 Una composición sólida que incluye acetato de caspofungina y un aminoácido puede tener una relación en masa de aminoácido a caspofungina de al menos 2:5, en donde la masa de aminoácido en la relación representa todas las especies de aminoácidos presentes en la composición sólida. Preferiblemente, la relación en masa de aminoácido a acetato de caspofungina es de al menos 3:5, al menos 1:1 o al menos 2:1. Preferiblemente, la relación en masa de aminoácido a acetato de caspofungina es a lo sumo de 3:1 o a lo sumo de 2:1. Preferiblemente, la relación en masa de aminoácido a acetato de caspofungina es de 2:5 a 3:1, de 3:5 a 2:1 o de 1:1 a 3:1.

10 Una composición sólida que incluye acetato de caspofungina y un aminoácido puede incluir, además, un ácido y/o una base. El pH de una disolución saturada de acetato de caspofungina en agua es de aproximadamente 6,6 (información de prescripción de Cancidas®, Merck Sharp & Dohme Corp., de junio de 2010, p. 14). La cantidad de ácido y/o base puede ser una cantidad suficiente para proporcionar un pH en el intervalo de 5 a 7 o de 6 a 7 cuando la composición se reconstituye en 10,8 mL de un líquido acuoso. Preferiblemente, la cantidad del ácido y/o base puede ser una cantidad suficiente para proporcionar un pH en el intervalo de 5 a 7 o de 6 a 7 cuando la composición se reconstituye en 10,8 mL de cloruro de sodio acuoso al 0,9% (USP), agua estéril para inyección o agua bacteriostática para inyección que contiene 0,9% de alcohol bencílico o una combinación de metilparabeno y propilparabeno. Ácidos actualmente preferidos incluyen ácido clorhídrico. Bases actualmente preferidas incluyen hidróxido de sodio.

20 Una composición sólida que incluye acetato de caspofungina y un aminoácido puede incluir, además, una o más de otras sustancias. Ejemplos no limitantes de otras sustancias incluyen agentes conferidores de consistencia, soportes, diluyentes, cargas, sales, tampones, estabilizadores, solubilizantes, conservantes, antioxidantes y colaboradores de la tonicidad. Sustancias que pueden ser útiles en la formulación de composiciones farmacéuticamente aceptables y métodos de formación de dichas composiciones se describen, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy 20ª Ed. comp. A. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, y en Kibbe, "Handbook of Pharmaceutical Excipients" 3ª edición, 2000. Preferiblemente, la composición sólida no incluye dextrosa, ya que se informa que acetato de caspofungina es inestable cuando se reconstituye en un líquido que contiene dextrosa. Véase la información de prescripción de Cancidas®, Merck Sharp & Dohme Corp., de junio de 2010, p. 3.

30 Una composición sólida que incluye el acetato de caspofungina, al menos un aminoácido y, opcionalmente, una o más de otras sustancias se puede preparar formando una mezcla líquida que incluye un disolvente, acetato de caspofungina, aminoácidos y, opcionalmente, una o más de otras sustancias, y liofilizando la mezcla líquida. La liofilización puede incluir liofilización de la mezcla líquida para proporcionar una composición sólida. La mezcla líquida puede incluir acetato de caspofungina y un aminoácido en las cantidades descritas anteriormente. La mezcla líquida puede incluir, además, un ácido, una base y/o una o más de otras sustancias tal como se describe anteriormente.

40 La mezcla líquida puede incluir de 0,1 a 5 ml de disolvente, de 10 a 150 mg de acetato de caspofungina y de 20 a 350 mg de aminoácido. La mezcla líquida puede incluir de 0,5 a 2 mL de disolvente, de 25 a 100 mg de acetato de caspofungina y de 20 a 350 mg de aminoácido. La mezcla líquida puede incluir 0,75 a 1,5 mL de disolvente, de 50 a 70 mg de acetato de caspofungina y de 20 a 350 mg de aminoácido. La relación en masa de aminoácido a acetato de caspofungina en la mezcla líquida puede ser de 2:5 a 3:1, de 3:5 a 2:1 o de 1:1 a 3:1.

45 El disolvente, acetato de caspofungina, aminoácido, ácido opcional, base opcional y una o más de otras sustancias opcionales se pueden combinar en cualquier orden cuando se forma la mezcla líquida. Por ejemplo, una mezcla líquida se puede formar añadiendo acetato de caspofungina y el o los aminoácidos a un recipiente que incluye el disolvente y, a continuación, añadiendo el ácido y/o la base para conseguir el pH deseado en la mezcla líquida. La mezcla líquida tiene preferiblemente un pH de 6 a 7. Un pH actualmente preferido de la mezcla líquida es 6 ± 1 .

50 La mezcla líquida que incluye el disolvente, acetato de caspofungina, aminoácido y cualquier otro ingrediente opcional se puede liofilizar para formar una composición sólida tal como sometiendo la mezcla líquida a liofilización. La liofilización de la mezcla líquida puede incluir el mantenimiento de la mezcla líquida en una atmósfera inerte tal como nitrógeno o argón. Preferiblemente, la mezcla líquida se coloca en viales de vidrio antes de la liofilización, y la cantidad de la mezcla líquida en cada uno de los viales se basa en la cantidad de acetato de caspofungina destinado a estar presente en la composición sólida final en el vial.

5 En un proceso de liofilización típico, la temperatura de la mezcla líquida se baja a una temperatura a o por debajo del punto de solidificación de la mezcla líquida. Si la mezcla líquida se forma un vidrio cuando se enfría, el punto de solidificación es la temperatura de transición vítrea. Si la mezcla líquida forma cristales cuando se enfría, el punto de solidificación es el punto eutéctico. La mezcla solidificada se seca a continuación en vacío. Típicamente, el proceso de secado incluye una etapa de secado principal en el que la temperatura de la mezcla solidificada se eleva gradualmente mientras la mayor parte del agua se separa de la mezcla por el vacío, y una etapa de secado secundario en la que se eleva la temperatura de la mezcla solidificada aún más, mientras que la humedad residual se elimina de la mezcla por el vacío. La temperatura se mantiene a o por debajo de la temperatura de almacenamiento deseada para la composición sólida final. La liofilización normalmente se completa en el espacio de 10 48 horas, pero puede requerir un tiempo adicional. La composición sólida resultante de la liofilización está típicamente sellada para su uso posterior. Detalles relacionados con el proceso de liofilización se pueden encontrar, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy 20^a Ed. comp. A. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

15 La composición sólida liofilizada puede almacenarse para la reconstitución y administración posterior. Preferiblemente, la composición sólida se almacena a una temperatura de 10 °C a 40 °C, de 15 °C a 35 °C, de 20 °C a 30 °C o de aproximadamente 25 °C. Preferiblemente, la composición sólida se sella en un vial de vidrio para proteger la composición de la humedad en el entorno circundante.

20 Una composición sólida que incluye acetato de caspofungina, al menos un aminoácido y opcionalmente una o más de otras sustancias se puede administrar a un paciente combinando la composición con un líquido de soporte acuoso para formar una mezcla acuosa y administrando la mezcla acuosa en el paciente, por ejemplo, mediante inyección. Preferiblemente, el líquido de soporte acuoso es un líquido de soporte farmacéuticamente aceptable. Ejemplos no limitativos de líquidos de soporte farmacéuticamente aceptables incluyen agua y solución salina tal como la inyección de cloruro de sodio, solución salina tamponada con fosfato (PBS), solución de Ringer o inyección de Ringer con lactato. El líquido de soporte acuoso también puede incluir aceites fijos, ésteres grasos o polioles, particularmente si la mezcla acuosa para inyección es una suspensión. El líquido de soporte acuoso también puede 25 incluir una o más de otras sustancias tales como tampones, estabilizadores, solubilizantes, conservantes y antioxidantes. Preferiblemente, la composición sólida se disuelve en el líquido de soporte acuoso para formar una disolución.

30 Líquidos de soporte acuosos actualmente preferidos incluyen inyección de cloruro sódico tal como disoluciones que contienen cloruro de sodio al 0,9%, 0,45% ó 0,225%. Líquidos de soporte acuosos actualmente preferidos incluyen agua estéril para inyección. Líquidos de soporte acuosos actualmente preferidos incluyen agua bacteriostática para inyección, que puede incluir, por ejemplo, alcohol bencílico al 0,9% o una combinación de metilparabeno y propilparabeno. Líquidos de soporte acuosos actualmente preferidos incluyen la inyección de Ringer con lactato. Preferiblemente, el líquido de soporte acuoso no incluye dextrosa.

35 La cantidad de líquido de soporte acuoso puede ser suficiente para proporcionar una mezcla acuosa inicial que contiene acetato de caspofungina en una concentración de 5 miligramos por mililitro (mg/mL) o 7 mg/mL. A estas concentraciones, es conveniente proporcionar una dosis de 50 mg o 70 mg de acetato de caspofungina a un paciente tal como dispensando 10 mililitros (mL) de la mezcla acuosa en otro líquido acuoso para formar una mezcla acuosa final. Mientras que una mezcla acuosa inicial que contiene acetato de caspofungina a una concentración de 5 ó 7 mg/mL se puede inyectar en un paciente, el procedimiento actualmente recomendado incluye combinar la 40 mezcla acuosa inicial con otro líquido acuoso para formar una mezcla acuosa final que se administra entonces a un paciente.

45 La cantidad de líquido de soporte acuoso puede ser suficiente para proporcionar una mezcla acuosa final que contiene acetato de caspofungina a una concentración de a lo sumo 0,5 mg/mL. Por ejemplo, 10 mL de una mezcla acuosa inicial que contiene 5 ó 7 mg/mL de acetato de caspofungina puede ser combinada con 250 mL de un líquido de soporte acuoso para proporcionar una mezcla acuosa final que contiene 0,19 mg/mL o 0,27 mg/mL de acetato de caspofungina ($0,192 \text{ mg/mL} = 50 \text{ mg} / (250 \text{ mL} + 10 \text{ mL})$; $0,269 \text{ mg/mL} = 70 \text{ mg} / (250 \text{ mL} + 10 \text{ mL})$). Concentraciones actualmente preferidas de acetato de caspofungina en una mezcla acuosa final para la administración a un paciente son de 0,05 a 0,5 mg/mL, de 0,1 a 0,4 mg/mL y 0,15 a 0,3 mg/mL. Concentraciones 50 actualmente preferidas de acetato de caspofungina en una mezcla acuosa final para la administración a un paciente incluyen 0,19 mg/mL y 0,27 mg/mL.

Se puede administrar una mezcla acuosa formada a partir de la composición sólida para proporcionar una dosis inicial de 50 - 70 mg de acetato de caspofungina a un paciente. Una mezcla acuosa formada a partir de la

- composición sólida se puede administrar para proporcionar una dosis diaria de 35 - 70 mg de acetato de caspofungina a un paciente. Se pueden administrar también dosis fuera de estos intervalos. Típicamente, una dosis inicial incluye 70 mg de acetato de caspofungina y dosis diarias subsiguientes incluyen 50 mg/mL de acetato de caspofungina. Dosis diarias de 70 mg/mL de acetato de caspofungina pueden ser aconsejables en determinadas condiciones tales como una respuesta insuficiente por la infección fúngica y la co-administración con otros fármacos que induce el aclaramiento del fármaco (tal como rifampina, nevirapina, efavirenz, carbamazepina, dexametasona y fenitoína). Dosis diarias inferiores a 50 mg/mL de acetato de caspofungina pueden ser aconsejables en determinadas condiciones tales como para los pacientes pediátricos o pacientes que tienen una insuficiencia hepática moderada.
- 5
- 10 Para proporcionar una comprensión clara y consistente de la memoria descriptiva y las reivindicaciones de esta solicitud, se proporcionan las siguientes definiciones.
- El término "grupo" significa una colección de átomos ligados o un solo átomo dentro de una entidad molecular, en que una entidad molecular es cualquier átomo, molécula, ion, par de iones, radical, ion radical, complejo, confórmero, etc. constitucional o isotópicamente distinto, identificable como una entidad distinguible por separado.
- 15 El término "aminoácido" significa una entidad molecular que incluye al menos un grupo ácido carboxílico [-C(=O)OH] y al menos un grupo amina primaria o secundaria [-NH₂ o -RNH, en que -R es una entidad molecular distinta de -H], pero que carecen de un grupo amida secundaria [-C(=O)-NH-].
- La expresión "relación de masas" de dos sustancias significa la masa de una sustancia (S1) con relación a la masa de la otra sustancia (S2), en que ambas masas tienen unidades idénticas, expresado como S1:S2.
- 20 El término "liofilizar" significa separar de una disolución o una emulsión una o más sustancias que tienen los puntos de ebullición más bajos mediante congelación de la disolución o emulsión y aplicar un vacío a la mezcla congelada.
- El término "sólido" significa una sustancia que no es un líquido o un gas. Una sustancia sólida puede tener una de una diversidad de formas, incluyendo un sólido monolítico, un polvo, un gel o una pasta.
- 25 Por consiguiente, la invención no ha de limitarse, excepto a la vista de las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes.

REIVINDICACIONES

1. Una composición, que comprende:
acetato de caspofungina, y
un aminoácido;
5 en que la composición es un sólido.
2. Una composición formada por un método que comprende las etapas de formar una mezcla líquida que comprende formar una mezcla líquida que comprende:
un disolvente,
acetato de caspofungina, y
10 al menos un aminoácido; y
liofilizar la mezcla líquida para formar una composición sólida.
3. La composición de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde al menos un aminoácido se caracteriza por tener al menos dos grupos amina primaria o secundaria.
4. La composición de la reivindicación 3, en donde al menos un aminoácido es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en arginina, asparagina, lisina, metil-lisina y ornitina.
15
5. La composición de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde al menos un aminoácido se selecciona del grupo que consiste en alanina, ácido 4-aminobutanoico, ácido 3-aminopentanoico, ácido 5-aminopentanoico, ácido 6-aminohexanoico, ácido 8-aminooctanoico, arginina, ácido aspártico, asparagina, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, metil-lisina, ornitina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina y valina.
20
6. La composición de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde al menos un aminoácido se selecciona del grupo que consiste en ácido 6-aminohexanoico, arginina, asparagina, glicina, lisina, metil-lisina y ornitina.
7. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición comprende al menos dos aminoácidos.
8. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende de 10 a 150 mg de acetato de caspofungina, de 25 a 100 mg de acetato de caspofungina o de 50 a 70 mg de acetato de caspofungina.
25
9. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la relación en masa del al menos un aminoácido a acetato de caspofungina es de al menos 3:5, o al menos 1:1 o al menos 2:1.
10. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la relación en masa del aminoácido a acetato de caspofungina es a lo sumo de 3:1 o a lo sumo de 2:1.
30
11. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la relación en masa del aminoácido a acetato de caspofungina es de 2:5 a 3:1, de 3:5 a 2:1 o de 1:1 a 3:1.
12. Una composición, que comprende:
de 50 a 70 mg de acetato de caspofungina, y
arginina;
35 en donde la relación en masa de arginina a acetato de caspofungina es de 2:5 a 3:1,
y la composición es un sólido.
13. La composición de la reivindicación 12, en donde la relación en masa de arginina a acetato de caspofungina es de 3:5 a 2:1.
14. La composición de la reivindicación 12, en donde la relación en masa de arginina a acetato de caspofungina es de 1:1 a 3:1.
40
15. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la relación en masa del aminoácido a acetato de caspofungina en la mezcla líquida es de al menos 2:5, de al menos 3:5 o de al menos 1:1.

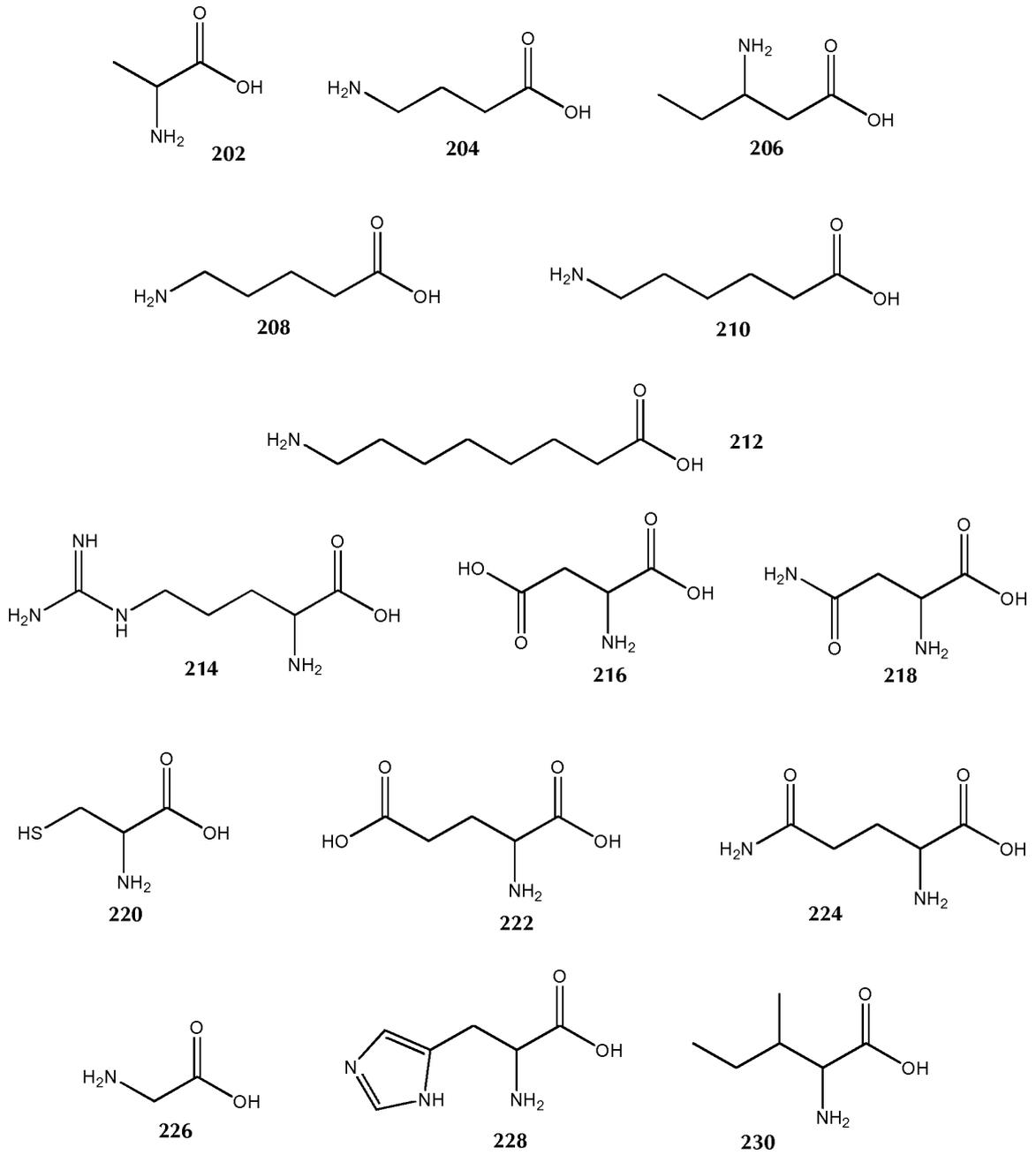


FIG. 2A

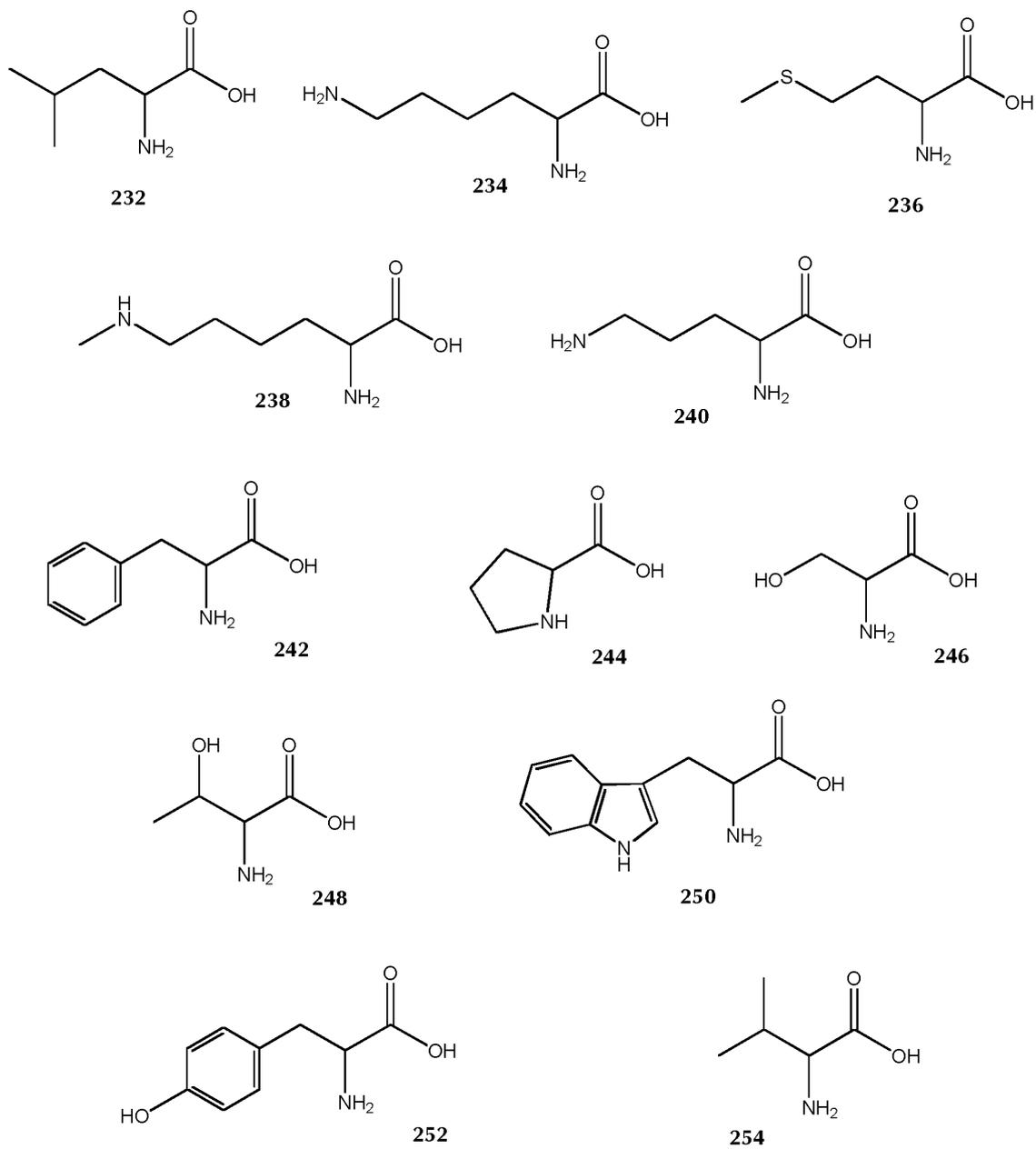


FIG. 2B