

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 655 215**

51 Int. Cl.:

A61K 38/15 (2006.01)

A61K 31/355 (2006.01)

A61K 9/19 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.08.2013 PCT/IN2013/000511**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.03.2014 WO14045296**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.08.2013 E 13838871 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.10.2017 EP 2887953**

54 Título: **Mejoramiento de la formulación inyectable de daptomicina**

30 Prioridad:

23.08.2012 IN 2452MU2012

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

19.02.2018

73 Titular/es:

**MYLAN LABORATORIES LTD. (100.0%)
Plot No 564/A/22 Road No 92 Jubilee Hills
Hyderabad 500 033, IN**

72 Inventor/es:

**CHETLAPALLI, SATYA SRINIVAS;
MANDAVILLI, SRIRAMA SARVESWARA RAO;
JUSTIN, BABU y
MEDA, SATHYANARAYAN SRINIVAS**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 655 215 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

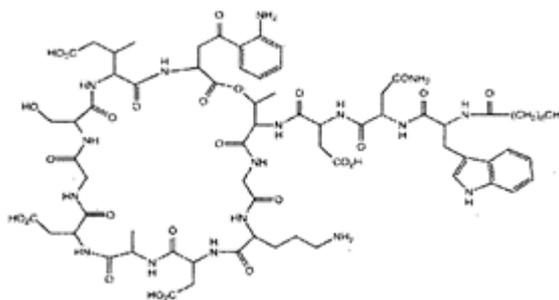
Mejoramiento de la formulación inyectable de daptomicina

5 Campo de la invención:

La presente invención se relaciona con una formulación farmacéutica liofilizada que comprende agente antibacteriano daptomicina y una mezcla de hidrolizado de fosfato de tocoferilo (TPM). Más particularmente, la invención se relaciona con una formulación de daptomicina estable, liofilizada con un tiempo de reconstitución mejorado y con el proceso de preparación de la misma.

Antecedentes y técnica anterior

15 La daptomicina es un agente antibacteriano de lipopéptido cíclico derivado de la fermentación de *Streptomyces roseosporus*. El nombre químico es N-decanoil-L-triptófilo-D-asparaginil-L-aspartil-L-treonilglicil-L-ornitil-L-aspartil-D-alanil-L-aspartilglicil-D-seril-treo-3-metil-L-glutamit-3-antraniloul-L-alanina ϵ -1-lactona. La estructura química es:



20 La daptomicina se divulga por primera vez en US4537717. La fórmula empírica es $C_{72}H_{10}N_{17}O_{26}$; el peso molecular es 1620.67

25 La daptomicina se comercializa en los Estados Unidos bajo el nombre comercial Cubicin en la forma de inyección que contiene 500 mg/vial comercializado por Cubist Pharmaceuticals Inc. En Europa, Cubicin se comercializa por Novartis Europharm como polvo de Cubicin que se prepara en una solución para inyección o infusión (goteo en una vena). Los viales individuales contienen 350 mg o 500 mg de la Daptomicina activa. En Australia, la cubicina es comercializada por Novartis Pharmaceuticals, Australia Pty limitada como inyectables que contienen 350 mg o 500 mg de daptomicina activa por vial.

30 Las formulaciones comercializadas actualmente de daptomicina inyectable se suministran en un vial de un solo uso como una torta liofilizada, estéril, sin conservantes, de color amarillo pálido a marrón claro que contiene aproximadamente 500 mg o 350 mg de daptomicina para uso intravenoso (IV) después de la reconstitución con inyección de cloruro de sodio al 0.9%. El único ingrediente inactivo es el hidróxido de sodio, que se usa en cantidades mínimas para ajustar el pH. Las soluciones recientemente reconstituidas de Cubicin varían en color desde el amarillo pálido hasta el marrón claro.

Durante la preparación de Cubicin para la administración, es esencial que el contenido del vial se reconstituya usando una técnica aséptica que se describe a continuación:

- 40 i. Evitar la agitación vigorosa o sacudida del vial durante o después de la reconstitución para minimizar la formación de espuma;
- ii. Extraer la tapa plegable de polipropileno del vial para exponer la parte central del tapón de goma;
- iii. Transferir lentamente 10 mL de inyección de cloruro de sodio al 0.9% a través del centro del tapón de goma dentro del vial, apuntando la aguja de transferencia hacia la pared del vial;
- 45 iv. Asegurarse de que todo el producto se moje girando suavemente el vial;
- v. Permitir que el producto permanezca inalterado durante 10 minutos; y
- vi. Gire o agite suavemente el contenido del vial durante unos minutos, según sea necesario, para obtener una solución completamente reconstituida.

50 La técnica aséptica mencionada anteriormente para la preparación de la solución intravenosa (IV) final es tediosa. Además, según el inserto de paquete de Cubicin, la solución reconstituida es estable en el vial durante 12 horas a temperatura ambiente y hasta 48 horas si se almacena bajo refrigeración a una temperatura de 2 a 8°C (36 a 46°F).

Así, como se indicó anteriormente, los principales inconvenientes de la formulación innovadora es el largo procedimiento de reconstitución donde el producto final que se va a administrar debe reconstituirse, lo que requiere aproximadamente 10 minutos seguido de rotación o agitación suave del contenido del vial durante otros minutos, según sea necesario, para obtener una solución completamente clara para la administración. Por lo tanto, se desperdicia demasiado tiempo antes de que el producto se administre al paciente que podría ser crítico durante los casos de emergencia ya que el medicamento está indicado para tratar las infecciones del torrente sanguíneo de *Staphylococcus aureus* y las infecciones complicadas de la piel y estructura cutánea (cSSSI). Además, aumenta la exposición del producto a la temperatura ambiente, lo que podría conducir a la degradación del producto.

En vista de lo anterior, es el objetivo de la presente invención proporcionar una formulación parenteral de daptomicina que pueda reconstituirse directamente con un vehículo con un tiempo de reconstitución reducido.

El otro objetivo de la invención es aumentar la estabilidad del producto a temperatura ambiente y aumentar la tasa de solubilización del producto liofilizado, que reduce así el tiempo requerido para la reconstitución.

Resumen de la invención:

De acuerdo con el objetivo, la presente invención proporciona una formulación parenteral liofilizada que consiste en agente antibacteriano daptomicina, como mezcla de hidrolizado de fosfato de tocoferilo (TPM) activa, que actúa como un antioxidante así como como solubilizante. La presente composición aumenta la estabilidad del producto a temperatura ambiente después de la reconstitución, mejora el tiempo de reconstitución, que acelera así el proceso de administración al paciente que lo necesita.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de la formulación actual de la misma.

Breve descripción de las figuras:

La Figura 1 representa el diagrama de flujo del proceso de fabricación de la formulación de daptomicina liofilizada de la presente invención.

Descripción detallada de la invención:

La presente invención se describe de aquí en adelante más detalles que corroboran diversas realizaciones y condiciones de reacción para una mejor comprensión/apreciación de la invención.

La presente invención se relaciona con una formulación farmacéutica liofilizada estable que comprende un agente antibacteriano, daptomicina como ingrediente activo en una cantidad en el intervalo de 350 mg-500 mg, mezcla de hidrolizado de fosfato de tocoferilo (TPM), en la que dicha formulación liofilizada se puede reconstituir directamente en 5 minutos para administración parenteral. Preferiblemente, se usa 0.5% de hidrolizado de fosfato tocoferil.

La formulación farmacéutica liofilizada de la presente invención proporciona un tiempo de reconstitución mejorado y aumenta la estabilidad de la formulación reconstituida a temperatura ambiente.

La mezcla de hidrolizado de fosfato de tocoferilo (TPM) usada en la presente formulación actúa como un antioxidante así como solubilizante, que aumenta la estabilidad y capacidad de almacenamiento del producto terminado después de la reconstitución a temperatura ambiente durante 24 horas, en contraste con el producto innovador que necesita ser usado dentro de las 12 horas de la reconstitución cuando se almacena a temperatura ambiente.

Además, la presente formulación se puede reconstituir directamente con de 0.9% cloruro de sodio con un tiempo de reconstitución reducido de no más de 5 minutos en comparación con la inmersión del producto durante 10 minutos seguido de rotación o agitación suave del contenido vial durante unos pocos minutos más para completar disolución.

En comparación con la formulación comercializada de RLD (Cubicin), la presente invención posee varias ventajas. No es necesario un tiempo de inmersión de aproximadamente 10 minutos, como se especifica en la etiqueta de RLD; el producto de la presente invención se puede reconstituir directamente con un vehículo con un tiempo de reconstitución reducido de no más de 5 minutos en comparación con la inmersión del producto durante 10 minutos, seguido de rotación o agitación suave del contenido del vial durante algunos minutos para la disolución completa.

Por lo tanto, esto reduce el período de espera para el paciente debido al menor tiempo requerido para la reconstitución, de este modo acelera el proceso de administración, disminuye la exposición de producto del producto a la temperatura ambiente al aumentar la estabilidad, mejora la estabilidad de la inyección reconstituida cuando se almacena a temperatura ambiente.

El tiempo de reconstitución comparativo para RLD (Cubicin) vs. formulación genérica de 500 mg desarrollada en casa (IH) (composición de formulación en línea con RLD) vs. formulación de 500 mg de la presente invención (daptomicina con TPM) se representa en el ejemplo 3

5 Además, los datos de estabilidad a temperatura ambiente así como a 2 a 8°C, de la solución reconstituida de inyección de daptomicina liofilizada de la presente invención se ilustran en el ejemplo 4. A temperatura ambiente, la solución reconstituida de la presente invención se mantuvo estable hasta 24 horas y hasta 72 horas a 2 a 8°C.

La administración parenteral en la presente invención es preferiblemente administración intravenosa (IV).

10 En otra realización, la presente invención se relaciona con un proceso para la preparación de formulación de daptomicina liofilizada.

Por consiguiente, los pasos del proceso incluyen lo siguiente;

- 15
1. Se recogió 100% de agua para inyección en un recipiente de acero inoxidable y se enfrió entre 2-8°C,
 2. El 80% del agua para Inyección del paso 1 se transfirió a un segundo recipiente limpio de acero inoxidable manteniendo la temperatura entre 2-8°C,
 - 20 3. En un recipiente separado, el TPM se solubilizó en etanol absoluto (deshidratado) bajo agitación continua hasta la disolución completa de TPM. Esta solución se añadió al agua para la inyección del paso (2) y se agitó continuamente para obtener una solución lechosa de color blanco,
 4. Se añadió la cantidad calculada de daptomicina bajo agitación continua al paso (3) y se agitó continuamente hasta la disolución completa de daptomicina,
 5. El pH de la solución se ajustó con solución de hidróxido de sodio si se requería entre 3.5 y 5.0,
 - 25 6. El volumen de la solución del paso (5) se completó hasta el 100% con agua para la inyección del paso (1), y
 7. La solución a granel anterior se filtró a través de un filtro de membrana de PVDF de 0.22 µ, y la solución filtrada se cargó en viales previamente lavados y esterilizados, se taponó parcialmente con tapones para liofilización con ranuras y se cargó en el dispositivo de liofilización.

30 La mezcla de hidrolizado de fosfato de tocoferilo (TPM) usada en la presente formulación comprende 0.5% de hidrolizado de fosfato de tocoferilo, 1.7% de etanol y una cantidad de agua suficiente hasta el 100%.

En una realización adicional, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de infecciones bacterianas específicamente infecciones del torrente sanguíneo de Staphylococcus aureus e infecciones complicadas de la piel y la estructura cutánea (cSSSI) en un sujeto, que comprende administrar parenteralmente una cantidad efectiva de formulación de daptomicina liofilizada reconstituida de la presente invención.

40 En otra realización, la presente invención se relaciona con el uso de una formulación de daptomicina liofilizada reconstituida para el tratamiento de infecciones bacterianas, específicamente infecciones del torrente sanguíneo de Staphylococcus aureus e infecciones complicadas de la piel y la estructura cutánea (cSSSI). El sujeto es un humano.

45 Los siguientes ejemplos, que incluyen realizaciones preferidas, servirán para ilustrar la práctica de esta invención, entendiéndose que los detalles mostrados son a modo de ejemplos y con fines de discusión ilustrativa de realizaciones preferidas de la invención solamente y no están limitando el alcance de la invención.

Ejemplo 1: Composición de la inyección de daptomicina

Serial No.	Ingredientes	Composición por vial
1.	Daptomicina	500 mg
2.	Hidróxido de Sodio	Cantidad suficiente para ajustar el pH
3.	TPM **	2.5 mg
4.	Agua para Inyección (WFI)	5mL de cantidad suficiente
** Composición de TPM 0.5% de Hidrolizado de Fosfato de Tocoferilo al 1.7% de Etanol 100% de QS de agua pH ajustado a 7 usando 0.1 M de NaOH.		

50

Ejemplo 2: Proceso para la preparación de inyección de daptomicina liofilizada de la presente invención

Se recogió 100% de WFI en un recipiente de acero inoxidable y se enfrió entre 2-8°C. El 80% de WFI se mantuvo a una temperatura de 2-8°C, se transfirió a un segundo recipiente limpio de acero inoxidable. En un recipiente separado, el TPM se solubilizó en etanol absoluto (deshidratado) bajo agitación continua hasta la disolución completa de TPM. Esta solución se agregó a 80% de WFI y se agitó continuamente para obtener una solución lechosa de color blanco. La cantidad calculada de daptomicina se añadió a la mezcla bajo agitación continua hasta la disolución completa. El pH de la solución se ajustó con solución de hidróxido de sodio si se requirió entre 3.5 y 5.0. El volumen de la mezcla se completó hasta el 100% con el WFI restante. La solución a granel se filtró a través de un filtro de membrana de PVDF de 0.22 µ, seguido por el llenado de la solución filtrada en viales previamente lavados y esterilizados, semi-taponados con tapones para liofilización con ranuras y cargados en el dispositivo de liofilización. Después de la liofilización, los viales se taponaron y sellaron.

Ejemplo 3: Estudios de reconstitución comparativos

Se da el tiempo de reconstitución comparativo para RLD (Cubicin) VS formulación genérica de 500 mg desarrollada en casa (IH) (composición de formulación en línea con RLD) vs. formulación de 500 mg de la presente invención (daptomicina con TPM):

Tiempo de reconstitución comparativo para RLD vs. formulación genérica de 500 mg desarrollada en casa (IH) vs. formulación de TPM de 500 mg (formulación de la presente invención)							
Serial No.	Resistencia	Tipo de formulación	Nombre comercial	Tiempo de reconstitución (con 10 mL de inyección de cloruro de sodio de 0.9%)			
				Procedimiento I			Procedimiento II
				Con un procedimiento de inmersión de 10 minutos			
				Tiempo de inmersión	Tiempo de reconstitución	Total time	Giro directo sin tiempo de inmersión de 10 minutos
1	500 mg/Vial	RLD	Cubicin	10 min	5 min 45 seg	15min 45 seg	9 min 51 seg
2	500 mg/Vial	Producto genérico desarrollado IH	NA	10 min	1 min 50 seg	11 min 50 seg	10 min 29 seg
3	500 mg/Vial	Formulación de TPM desarrollada IH	NA	NA	NA	NA	3 min 51 seg

Ejemplo 4: datos de estabilidad de la solución reconstituida de inyección de daptomicina liofilizada de la presente invención

Se midieron las estabildades químicas de las soluciones reconstituidas de inyección de daptomicina liofilizada comparando las mediciones del ensayo y las impurezas totales en periodos de tiempo y condiciones de temperatura conocidos (por ejemplo, hasta 24 horas a temperatura ambiente y hasta 72 horas a 2 a 8°C). El ensayo de daptomicina y la impureza total para cada muestra se midió mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC). Además, la cantidad de daptomicina en la solución de daptomicina reconstituida se midió con relación a la cantidad de impurezas seleccionadas del grupo que consiste en la anhidro-daptomicina, el beta isómero de daptomicina y el producto de hidrólisis de lactona de daptomicina.

ES 2 655 215 T3

Periodo ↓ Prueba →		Ensayo por HPLC Cada vial contiene Daptomicina 500 mg/vial	Impurezas relacionadas por HPLC				
			Producto de hidrólisis de lactona	Beta isómero	Anhidro daptomicina	Cualquier otra impureza desconocida	Impurezas totales
Inicial		108.1%	0.37%	0.10%	1.77%	0.73%	4.38%
Temperatura ambiente	12 Horas	105.8%	0.38%	0.10%	2.19%	0.72%	4.82%
	24 Horas	107.3%	0.38%	0.24%	2.97%	0.70%	5.62%
2°-8°C	48 Horas	104.7%	0.35%	0.23%	1.26%	0.80%	4.27%
	72 Horas	108.7%	0.34%	0.23%	1.45%	0.81%	4.55%

5 Inesperadamente, la combinación de daptomicina con TPM mostró una estabilidad química mejorada de daptomicina en la solución reconstituida en diferentes condiciones de temperatura, tal como la temperatura ambiente (25°C) y a 2-8°C. A temperatura ambiente, se encontró que la solución reconstituida de la presente invención era estable durante hasta 24 horas en contraste con el producto innovador que debe usarse dentro de las 12 horas de la reconstitución cuando se almacena a temperatura ambiente. Además, a 2 a 8°C, se encontró que la solución reconstituida de la presente invención era estable durante hasta 72 horas en contraste con el producto innovador que debe usarse dentro de las 48 horas de la reconstitución cuando se almacena de 2 a 8 ° C.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una formulación liofilizada, estable que comprende agente antibacteriano daptomicina como sustancia activa y mezcla hidrolizada de fosfato de tocoferilo (TPM), en la que, dicha formulación liofilizada se puede reconstituir directamente en 5 minutos para la administración parenteral.
2. La formulación de daptomicina liofilizada estable de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la daptomicina está en el intervalo de 350-500 mg.
- 10 3. La formulación de daptomicina liofilizada estable de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que la mezcla de hidrolizado de fosfato de tocoferilo (TPM) comprende 0.5% de hidrolizado de fosfato de tocoferilo, 1.7% de etanol, una solución 0.1 M de NaOH para ajustar pH y agua.
- 15 4. Un proceso para la preparación de una formulación liofilizada estable de daptomicina que comprende:
- 20 i) disolver la mezcla de hidrolizado de fosfato de tocoferilo (TPM) bajo agitación continua en etanol absoluto (deshidratado), seguido por la adición de esta solución a agua para inyección a la temperatura entre 2-8 ° C;
- ii) disolver daptomicina bajo agitación continua en solución del paso (i) seguido por ajuste del pH a 3.5-5.0 con solución de hidróxido de sodio y aumentar el volumen hasta el 100%;
- 20 iii) filtrar la solución del paso (ii) y llenar en viales esterilizados y liofilizar.
5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la mezcla de fosfato de tocoferilo (TPM) comprende 0.5% de hidrolizado de fosfato de tocoferilo, 1.7% de etanol, una solución 0.1 M de NaOH para ajustar pH, y agua.
- 25 6. Una formulación liofilizada estable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para uso como un medicamento.
7. Una formulación liofilizada estable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para uso en el
- 30 8. Una formulación liofilizada estable para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en la que el tratamiento comprende administrar por vía parenteral una cantidad efectiva de formulación de daptomicina liofilizada reconstituida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

Diagrama de Flujo del Proceso de Fabricación: Fig 1

Condiciones de Procesamiento: 2-8°C

