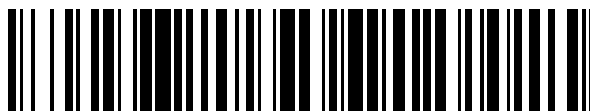


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 694 561**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/19 (2006.01)

A61K 38/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.02.2016 E 16156402 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.09.2018 EP 3058958**

54 Título: **Composición de anidulafungina**

30 Prioridad:

23.02.2015 DE 102015203222

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

21.12.2018

73 Titular/es:

SELECTCHEMIE AG (100.0%)

Etzelstrasse 42

8038 Zürich, CH

72 Inventor/es:

**DOSER, KARLHEINZ;
VAN BOVEN, MARINUS y
YUAN, JIANDONG**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 694 561 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 anidulafungina.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un método de producción para composiciones que comprenden anidulafungina como principio activo, que es útil para la prevención y/o el tratamiento de infecciones fúngicas. Dichas composiciones comprenden además unos agentes de carga, estabilizantes y tensioactivos específicos, y un agente amortiguador.

Antecedentes de la invención

Las equinocandinas son moléculas lipopeptídicas grandes que son inhibidores de la síntesis de β -(1,3)-glucano, una acción que daña las paredes de las células fúngicas. La primera equinocandina a aprobar fue la caspofungina, seguido de la micafungina y la anidulafungina. Debido a la mala absorción tras la administración oral, el uso está limitado a la vía intravenosa. Las 3 equinocandinas comercialmente disponibles son inestables en estado sólido, y deben almacenarse bajo refrigeración moderada (micafungina sódica) o incluso a temperaturas tan bajas como -70°C (acetato de caspofungina). Generalmente, también son inestables a la luz, a la humedad, a los ácidos, y similares. Por lo tanto, fue necesario el desarrollo de preparaciones farmacéuticas en las que estos compuestos peptídicos y sus sales se estabilicen, y por lo anterior, se desarrollaron las presentaciones liofilizadas de las equinocandinas mencionadas.

La caspofungina se comercializa como un polvo liofilizado, y los excipientes incluyen sacarosa, manitol, ácido acético e hidróxido sódico (como se describe en el documento WO 97/39763), y el polvo de micafungina contiene como excipientes lactosa, ácido cítrico e hidróxido sódico (como se describe en el documento WO 2001/002002). Mientras que el acetato de caspofungina y la micofungina sódica son totalmente solubles en agua, la anidulafungina no lo es, y por esta razón, una parte de un agente de carga (manitol), un estabilizante (fructosa, ya que el principio activo originalmente desarrollado es un complejo de fructosa), un amortiguador y agentes para ajustar el pH (ácido tartárico, hidróxido sódico y ácido clorhídrico), el polvo de anidulafungina también contiene un tensioactivo no iónico, derivado de sorbitán, como agente solubilizante (polisorbato 80). Esta formulación se describe en el documento EP 1 582 204.

Para uso médico, se prefieren los excipientes, que se describen en una Monografía Oficial, por ejemplo la USP. El ácido tartárico no está monografiado en la USP para uso en preparaciones parenterales. Para la preparación de disolución de infusión o de inyección, se prefieren otros ácidos, como ácido láctico y ácidos fosfóricos, y sus sales, como sustancias amortiguadoras (por ejemplo, disolución de Ringer lactada, USP 37, p 4587, e inyección de fosfato de sodio, USP 37, p 4725).

Por lo tanto, todavía existe la necesidad de métodos de preparación mejorados para formulaciones parenterales con anidulafungina.

Sumario

Se proporciona en la presente memoria una composición farmacéutica estabilizada, que comprende:

- a) una cantidad eficaz farmacéutica del principio activo anidulafungina
- b) un agente solubilizante
- c) un agente estabilizante
- d) un compuesto de carga
- e) un amortiguador
- f) un agente para ajustar el pH

En el contexto de la presente invención se ha descubierto sorprendentemente durante el desarrollo de su formulación que las composiciones de anidulafungina con ciertos amortiguadores distintos del ácido tartárico son estables, y exhiben una formación pequeña de productos de degradación durante el almacenamiento bajo refrigeración moderada, a temperatura ambiente y a 40°C.

La formulación se prepara como una disolución de 10 mg/ml de anidulafungina, 10 mg/ml de fructosa, 50 mg/ml de manitol, 25 mg/ml de polisorbato 80, 7,5 mmoles/l de ácido láctico, que se ajusta a pH 3,0-6,0, preferentemente 4,0-5,0 con hidróxido sódico.

La formulación se prepara como una disolución de 10 mg/ml de anidulafungina, 10 mg/ml de fructosa, 50 mg/ml de manitol, 25 mg/ml de polisorbato 80, 7,5 mmoles/l de ácido fosfórico, que se ajusta a pH 3,0-6,0, preferentemente 4,0-5,0 con hidróxido sódico.

Descripción detallada

La producción y purificación del péptido cíclico anidulafungina y su complejo de hidrato de carbono (con fructosa) se ha descrito en los documentos WO03/105767 A2, EP 0561639, EP 1137663, EP 2076528 y EP 1157030 (complejo de hidrato de carbono).

Desde la técnica anterior, también para péptidos y proteínas, el agente de carga preferido para formar una torta liofilizada es manitol, y el agente estabilizante preferido es fructosa (agente estabilizante usado en el principio activo, ver el documento EP 1157030).

El principio activo y el agente estabilizante se pueden usar en forma separada. Sin embargo, también es posible usar estos ingredientes en una forma premezclada, por ejemplo en forma de un complejo de anidulafungina/hidrato de carbono. Preferentemente, se usa el complejo de anidulafungina y fructosa.

Los agentes amortiguadores adecuados (tales como acetatos, lactatos, citratos, fosfatos, etc.) y los agentes para ajustar el pH (hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, etc.) se enumeran en PDA Journal of Pharmaceutical Science & technology, Vol. 51, No. 4/julio-agosto 1997, p. 166-171. Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención no contienen preferentemente ácido tartárico.

El agente solubilizante es preferentemente un derivado polioxietilenado de sorbitán (polisorbato), más preferentemente polisorbato 80 o polisorbato 20. Los polisorbatos son una clase de tensioactivos no iónicos. Son ésteres de ácidos grasos etoxilados con sorbitán. El polisorbato 80 es monooleato de polioxietilen (20) sorbitán, y el polisorbato 20 es monolaurato de polioxietilen (20) sorbitán. El número 20 tras la parte de "polioxietileno" se refiere al número total de grupos oxietilénicos $-(CH_2CH_2O)-$ encontrados en la molécula.

La presente invención se refiere únicamente a un procedimiento, como se define en las reivindicaciones anejas, para obtener una formulación farmacéutica liofilizada, que comprende las etapas de (i) preparar una disolución acuosa que comprende anidulafungina, un agente solubilizante, preferentemente polisorbato, un agente estabilizante, preferentemente fructosa, un agente de carga, preferentemente manitol, y un amortiguador, y (ii) liofilizar la disolución de la etapa (i), en el que la anidulafungina usada en la etapa (i) se usa preferentemente en forma de un polvo que no contiene partículas que tienen un tamaño de más de 400 μm .

Preferentemente, un procedimiento que comprende las siguientes etapas:

(a) disolver el amortiguador en agua para inyección, y ajustar el pH con hidróxido sódico hasta 3,0-6,0, preferentemente 4,0-5,0;

(b) añadir el agente solubilizante, la anidulafungina, el agente estabilizante, el agente de carga, y el agua restante para inyección, y agitar la disolución;

(c) filtrar de forma estéril la disolución de la etapa (b);

(d) liofilizar la disolución de la etapa (c).

En la etapa (b) se añaden preferentemente los diversos compuestos en el orden especificado anteriormente. Preferentemente, el agente solubilizante se disuelve en primer lugar en agua para inyección (WFI), y esta disolución se añade entonces al amortiguador de la etapa (a).

A continuación, se añade el principio activo. Los inventores encontraron que las partículas de anidulafungina con un tamaño de partículas mayor que 400 μm se disuelven solo lentamente en la disolución de la etapa (a) aunque se añade un agente solubilizante. Incluso en experimentos a pequeña escala, la disolución tarda más de 4 horas. La disolución se puede acelerar mediante un pretratamiento del principio activo, por ejemplo dispersando el principio activo en un disolvente farmacéuticamente aceptable, preferentemente en WFI, por ejemplo en un baño ultrasónico, y usando esta dispersión en la etapa (b).

No obstante, este procedimiento todavía no es óptimo para la producción comercial. Se encontró sorprendentemente que la disolución de anidulafungina se puede acelerar significativamente usando anidulafungina en forma de un polvo que no contiene partículas con un diámetro mayor que 400 μm , preferentemente no mayor que 350 μm . Las partículas más grandes se eliminan preferentemente mediante tamizado. Este polvo se puede añadir directamente en la etapa (b). Preferentemente, este polvo también se usa en forma de una dispersión como se describe anteriormente.

La mezcla que comprende el agente solubilizante y el principio activo se agita preferentemente hasta que todos los componentes se hayan disuelto completamente. Después, se añaden el agente estabilizante y el agente de carga, y la mezcla se agita preferentemente de nuevo hasta que se ha logrado la disolución total. Se puede añadir agua según sea necesario, a fin de lograr la concentración final deseada de ingredientes, y se puede

añadir hidróxido sódico, preferentemente una disolución de hidróxido sódico, o una disolución de HCl, a fin de ajustar el pH para que esté dentro del intervalo anterior. La disolución se esteriliza entonces, preferentemente mediante filtración de forma estéril, y se liofiliza. La agitación se logra preferentemente agitando, más preferentemente agitando con un agitador mecánico.

El procedimiento de la presente invención, en el que se usa anidulafungina con un tamaño de partículas de 400 μm o menos, preferentemente de 350 μm o menos, es particularmente adecuado para la fabricación a gran escala de formulaciones de anidulafungina.

En la técnica anterior, el documento EP 1582204, se describen formulaciones con ácido acético, ácido cítrico y ácido tartárico, y su estabilidad a 40°C se monitoriza durante 4 semanas, midiendo el incremento del porcentaje total de sustancias relacionadas. A partir de los resultados de ese estudio de estabilidad, la conclusión obvia es que la formulación con ácido tartárico como amortiguador fue superior, queriendo decir que es más estable, a otras formulaciones con ácido cítrico o ácido acético como amortiguador.

Ejemplos

Ejemplo 1

Se prepararon las siguientes formulaciones mediante el siguiente método: Disolver el amortiguador con agua para inyección (70% de la cantidad total), y tras ajustar el pH con hidróxido sódico 1M hasta pH 4,3, añadir y agitar hasta disolver el polisorbato 80, y enfriarse hasta 25°C. Añadir anidulafungina, y agitar para disolver totalmente. Después, añadir fructosa y manitol, y agitar para disolver, y añadir el agua restante para inyección. Tras la filtración, se transfieren 5 ml a un vial, y después se liofilizan en un liofilizador.

Los siguientes ejemplos de formulaciones farmacéuticas se prepararon según el método descrito anteriormente. En la Tabla 1, todos los pesos se encuentran en miligramos, y la concentración en mg/ml.

Tabla 1

Formulaciones farmacéuticas de anidulafungina para inyección			
Componentes	Composición		
	Disoluciones	Formulación 1	Formulación 2
Anidulafungina	10 mg/ml	50 mg	50 mg
Manitol	50 mg/ml	250 mg	250 mg
Fructosa	10 mg/ml	50 mg	50 mg
Polisorbato 80	25 mg/ml	125 mg	125 mg
Ácido láctico		7,5 mmol/l	
Ácido fosfórico			7,5 mmol/l
Hidróxido sódico	adecuado	adecuado	adecuado
Agua para inyección		Añadir hasta 5,0 ml	Añadir hasta 5,0 ml

7,5 mmoles/l: La concentración de la sal de amortiguador líquido antes de la liofilización.

La estabilidad de las formulaciones liofilizadas se evaluó monitorizando una muestra para determinar el porcentaje de incremento en las sustancias relacionadas individuales mediante HPLC al inicio, 5 días-10 días-3,5 meses a 2-8°C, a 25°C y 40°C.

Tabla 2

Estabilidad de la formulación farmacéutica de anidulafungina liofilizada, con ácido láctico como amortiguador									
Formulación 1 (Ácido láctico)	RRT	0,68	0,79	0,85	0,88	0,91	1	1,08	1,14
0 días	Área %	0,01	0,01	/	0,02	0,07	99,76	0,08	0,03
2-8°C 5 días	Área %	0,05	/	/	0,02	0,07	99,8	0,07	/
2-8°C 10 días	Área %	0,05	/	/	0,02	0,07	99,76	0,06	0,02
2-8°C 3,5 meses	Área %	0,05	/	/	0,03	0,07	99,77	0,06	0,02
25°C 5 días	Área %	0,07	/	/	0,02	0,07	99,75	0,07	0,01
25°C 10 días	Área %	0,08	/	/	0,02	0,07	99,75	0,07	0,02
25°C 3,5 meses	Área %	0,11	0,01	0,01	0,03	0,06	99,68	0,05	0,03
40°C 5 días	Área %	0,20	0,02	0,01	0,01	0,06	99,60	0,05	0,03

Estabilidad de la formulación farmacéutica de anidulafungina liofilizada, con ácido láctico como amortiguador									
40°C 10 días	Área %	0,24	0,02	0,02	0,02	0,07	99,53	0,04	0,04
40°C 3,5 meses	Área %	0,58	/	0,07	0,10	0,05	98,39	0,03	0,55

Tabla 3

Estabilidad de la formulación farmacéutica de anidulafungina liofilizada, con ácido fosfórico como amortiguador									
Formulación 2 (Ácido fosfórico)	RRT	0,68	0,79	0,85	0,88	0,91	1	1,08	1,14
0 días	Área %	0,01	0,01	/	0,02	0,07	99,76	0,08	0,03
2-8°C 5 días	Área %	0,05	/	/	0,01	0,05	99,82	0,06	0,02
2-8°C 10 días	Área %	0,05	/	/	0,01	0,05	99,81	0,06	0,01
2-8°C 3,5 meses	Área %	0,06	/	/	0,02	0,06	99,40	0,06	0,03
Formulación 2 (Ácido fosfórico)	RRT	0,68	0,79	0,85	0,88	0,91	1	1,08	1,14
25°C 5 días	Área %	0,09	0,01	/	0,02	0,07	99,73	0,06	0,02
25°C 10 días	Área %	0,10	0,01	/	0,02	0,07	99,72	0,06	0,01
25°C 3,5 meses	Área %	0,15	0,02	/	0,02	0,06	99,64	0,06	0,03
40°C 5 días	Área %	0,19	0,03	/	0,02	0,06	99,63	0,04	0,02
40°C 10 días	Área %	0,23	0,03	/	0,02	0,07	99,59	0,05	0,02
40°C 3,5 meses	Área %	0,69	0,06	0,07	0,05	0,08	98,50	0,04	0,24

5 Condiciones de HPLC para la determinación de sustancias relacionadas de anidulafungina:

Descripción del método:

10	Columna:	Phenomenex Gemini C18, 3 µm, 150 x 4,6 mm
	Detección:	Absorción de la luz a 300 nm
	Temperatura de la columna:	30°C
	Caudal:	1,5 ml/min.
	Volumen de inyección:	10 µl
15	Temp. de la bandeja de la muestra:	4°C

Fases móviles:

20	Fase móvil A:	acetonitrilo:agua:TFA (430:570:1)
	Fase móvil B:	acetonitrilo:agua:TFA (800:200:1)
	(TFA: ácido trifluoroacético)	

Programa de gradiente:

Tiempo, min	Fase móvil A, %	Fase móvil B, %
0	100	0
28	100	0
40	0	100
50	0	100
51	100	0
60	100	0

25 Ejemplo 2

Se prepararon formulaciones farmacéuticas mediante el siguiente método: Disolver la cantidad previamente pesada de ácido (S)-láctico en aproximadamente 0,5% de la cantidad total de agua para inyección (WFI) y verter en un reactor, enjuagar el recipiente de pesada con aproximadamente 50 ml de WFI en el reactor; agitar durante 10 min. con un agitador mecánico a una velocidad de 150-190 rpm. Ajustar el pH de la disolución a 4,3 con el volumen necesario de disolución de hidróxido sódico 1M. Después de cada adición de disolución de hidróxido sódico 1M, agitar durante no menos de (NLT) 5 min. con un agitador mecánico a una velocidad de 150-190 rpm. Medir el pH. Si es necesario, se añade disolución de hidróxido sódico 1M adicional o disolución de ácido clorhídrico 1M para ajustar el pH a 4,3. Agitar durante NLT 5 min. con un agitador mecánico a una velocidad de 150-190 rpm.

Disolver la cantidad previamente pesada de polisorbato 80 en aproximadamente 75% de la cantidad total de WFI, enjuagar el recipiente de pesada con 100 ml de WFI en el reactor; agitar durante no menos de 20 min. hasta que el excipiente se disuelve completamente con un agitador mecánico a una velocidad de 150-190 rpm.

- 5 Añadir aproximadamente 7% de la cantidad total de WFI a la cantidad previamente pesada del principio farmacéutico activo (API) anidulafungina en una botella de vidrio, cerrar bien la tapa, agitar bien la botella a fin de promover la humectación del API, y transferirla a un baño ultrasónico para la homogeneización. No utilizar menos de 3 ciclos de homogeneización durante 10 min. Agitar levemente la botella después de cada ciclo, a fin de aclarar las partículas del API de las paredes de la parte superior de la botella en suspensión. Después de
10 obtener una suspensión blanca, bien homogeneizada, transferirla a un reactor de preparación de productos intermedios, agitar con un agitador mecánico a una velocidad de 150-190 rpm hasta que la sustancia se disuelva completamente.

- 15 Añadir al reactor las cantidades previamente pesadas de fructosa y manitol, agitar hasta que los excipientes se disuelvan completamente con un agitador mecánico a una velocidad de 150-190 rpm.

Añadir la cantidad necesaria de WFI al reactor a fin de alcanzar el peso total del producto intermedio, agitar NLT 5 min. con un agitador mecánico a una velocidad de 150-190 rpm.

- 20 Si es necesario, ajustar el pH a 4,3 mediante adición de disolución de ácido clorhídrico 1M o disolución de hidróxido sódico 1M. Después de cada adición de disolución de ácido clorhídrico 1M o de disolución de hidróxido sódico 1M, agitar la disolución durante NLT 5 min. con un agitador a una velocidad de 150-190 rpm.

La disolución se filtra a través de filtros estériles, y se liofiliza.

- 25 El polvo de anidulafungina presenta un valor D90 de 339 μm basado en la distribución volumétrica. El 100% de las partículas era inferior a 750 μm . Los tamaños de partículas se analizaron mediante difracción por láser con dispersión seca usando un instrumento Malvern Mastersizer 3000. La distribución de tamaños se determinó a partir de los datos de dispersión de la luz usando la teoría de dispersión de la luz desarrollada por Gustav Mie.
30 Este polvo no se pudo disolver completamente en la disolución de polisorbato 80 incluso bajo agitación vigorosa durante 4 h. Permanece un residuo sin disolver de aproximadamente 5%, que corresponde a partículas con más de aproximadamente 400 μm . Aproximadamente 9-10% de las partículas fueron mayores que 350 μm . Solamente después de que el polvo fue tratado en un baño ultrasónico como se describe anteriormente, se pudo lograr la disolución completa.

- 35 En un segundo experimento, se tamizó una alícuota del polvo de anidulafungina a través de un tamiz de 50 mesh, que corresponde a una anchura de malla de 297 μm , para eliminar las partículas más grandes. El polvo tamizado se pudo disolver fácilmente en la disolución de polisorbato 80 con un agitador mecánico.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar una formulación farmacéutica liofilizada que comprende las etapas de (i) preparar una disolución acuosa que comprende anidulafungina, un agente solubilizante, un agente estabilizante, un agente de carga, un amortiguador, y (ii) liofilizar la disolución de la etapa (i), en el que la anidulafungina se utiliza en forma de un polvo que no contiene partículas que presentan un tamaño superior a 400 μm .
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la anidulafungina se utiliza en forma de un polvo que no contiene partículas que presentan un tamaño superior a 350 μm .
3. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, que comprende el orden de etapas siguiente:
 - (a) disolver el amortiguador en agua para inyección y ajustar el pH con hidróxido sódico hasta 3,0-6,0;
 - (b) añadir el agente solubilizante, la anidulafungina, el agente estabilizante, el agente de carga y el agua restante para inyección, y agitar la disolución;
 - (c) filtrar de manera estéril dicha disolución;
 - (d) liofilizar dicha disolución.
4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la formulación farmacéutica liofilizada comprende:
 - (a) anidulafungina;
 - (b) un agente solubilizante que es un tensioactivo no iónico farmacéuticamente aceptable;
 - (c) un agente estabilizante que es un monosacárido o disacárido;
 - (d) un agente de carga que es manitol;
 - (e) un amortiguador que es ácido láctico o ácido fosfórico;
 - (f) un(os) agente(s) de ajuste del pH que es/son hidróxido sódico o ácido clorhídrico.
5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que dicho agente estabilizante es la fructosa.
6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el agente solubilizante es un derivado polioxietilenado de sorbitán (polisorbato), preferentemente polisorbato 80 o polisorbato 20.
7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la formulación farmacéutica comprende anidulafungina, manitol, fructosa, polisorbato, ácido láctico o ácido fosfórico, y un agente de ajuste del pH tal como hidróxido sódico o ácido clorhídrico.
8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la anidulafungina se utiliza en forma de una dispersión.
9. Procedimiento para preparar una formulación farmacéutica que comprende la reconstitución de una formulación como se obtiene mediante cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable, preferentemente en agua para inyección.
10. Procedimiento según la reivindicación 9, en el que la formulación farmacéutica es adecuada para la administración parenteral.
11. Procedimiento según la reivindicación 9 o 10, en el que la formulación farmacéutica es para una utilización en el tratamiento de una infección fúngica.
12. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en el que la formulación farmacéutica comprende 10 mg/ml de anidulafungina, 10 mg/ml de fructosa, 50 mg/ml de manitol, 25 mg/ml de polisorbato 80, 7,5 mmoles/l de ácido láctico, y se ajusta hasta aproximadamente pH 3,0-6,0, preferentemente 4,0-5,0, con hidróxido sódico o ácido clorhídrico.
13. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, en el que la formulación farmacéutica comprende 10 mg/ml de anidulafungina, 10 mg/ml de fructosa, 50 mg/ml de manitol, 25 mg/ml de polisorbato 80, 7,5 mmoles/l de ácido fosfórico, y se ajusta hasta aproximadamente pH 3,0-6,0, preferentemente 4,0-5,0, con hidróxido sódico o ácido clorhídrico.
14. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que la composición farmacéutica está esencialmente libre de ácido tartárico.