

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 777 942**

51 Int. Cl.:

A61K 9/19 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.12.2015** **PCT/EP2015/081384**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.07.2016** **WO16107890**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.12.2015** **E 15817912 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.02.2022** **EP 3240529**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas estables que comprenden miconazolina**

30 Prioridad:

31.12.2014 EP 14200697

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

22.04.2022

73 Titular/es:

GALENICUM HEALTH S.L.U. (100.0%)
Avinguda de Cornellà 144, 7th floor
08950 Esplugues de Llobregat, ES

72 Inventor/es:

ARROYO HIDALGO, SERGIO

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 777 942 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

Composiciones farmacéuticas estables que comprenden micafungina

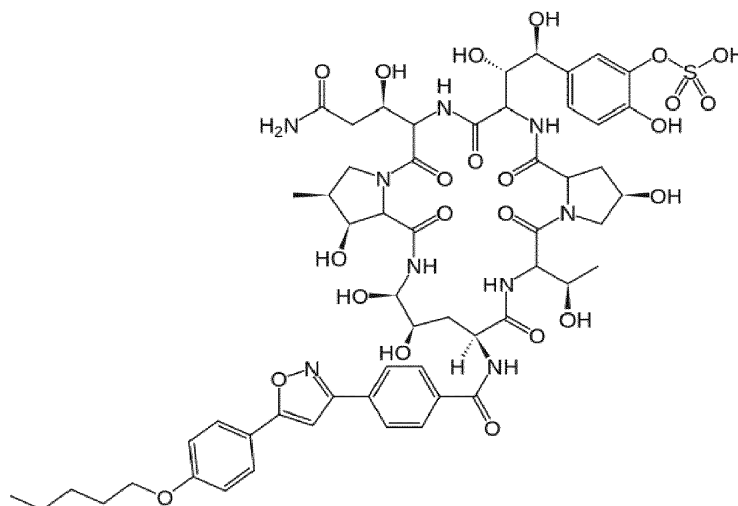
La presente invención se refiere a una composición farmacéutica estable que comprende micafungina, a un proceso para la fabricación de dicha composición farmacéutica, así como con su uso en el tratamiento de infecciones fúngicas y/o afecciones derivadas de dichas infecciones.

Estado de la técnica

Las infecciones fúngicas invasivas (IFIs) son una causa frecuente de morbilidad y mortalidad en pacientes de alto riesgo, tales como en pacientes inmunosuprimidos. El número de tales pacientes ha aumentado en los últimos años debido al aumento en el uso de quimioterapia intensiva contra el cáncer, así como a regímenes inmunosupresores para enfermedades autoinmunes, la incidencia de trasplantes de órganos sólidos y de médula ósea, y la incidencia de personas con enfermedades del sistema inmunológico, tales como el SIDA.

Candida es actualmente el patógeno fúngico predominante en estas poblaciones de pacientes. Sin embargo, la aspergilosis invasiva ha ido aumentando en incidencia y el *Aspergillus* es un patógeno fúngico significativo en los receptores de trasplantes de médula ósea. Los organismos pertenecientes a ambos géneros se asocian con una morbilidad significativa y una alta mortalidad. Las terapias actuales no son suficientes y se necesitan con urgencia alternativas de tratamiento para esta indicación.

La micafungina (FK463), fabricada por Astellas Pharma Co., Ltd., es un compuesto semisintético soluble en agua que pertenece a la nueva clase de agentes antifúngicos, los lipopéptidos de equinocandina. Se representa mediante la fórmula (I):



(I)

La micafungina se sintetiza mediante la modificación química de un producto de fermentación de *Coleophoma empetri* F-11899. Actúa inhibiendo selectivamente la 1,3-beta-D-glucano sintasa, que se requiere para la síntesis de la pared celular fúngica. La micafungina se comercializó por primera vez en Japón en 2002, y se aprobó por la FDA y comercializó en EE.UU. en Mayo de 2005. Los ensayos clínicos han demostrado que la micafungina es muy eficaz para tratar *Candida* y *Aspergillus*, y se puede emplear como medicamento de primera línea para tratar enfermedades causadas por infecciones por *Candida*.

Las equinocandinas son inhibidores de la biosíntesis de la pared celular fúngica. Las equinocandinas ejercen su efecto al interrumpir la síntesis de 1,3-beta-D-glucano, un componente integral de la pared celular fúngica. Su mecanismo de acción difiere del de las clases establecidas de agentes antifúngicos sistémicos ampliamente utilizados, que afectan a los esteroides de la membrana celular, ya sea por interacción directa con ellos (polienos, representados por anfotericina B) o por inhibición de la síntesis de esteroides (por ejemplo, azoles, que incluyen fluconazol, itraconazol y voriconazol), o mediante interferencia con el metabolismo de los ácidos nucleicos (flucitosina). Se espera que las equinocandinas, incluida la micafungina, no muestren resistencia cruzada con otros agentes antifúngicos.

Las formulaciones parenterales (ip) de fármacos se pueden administrar a pacientes a través de metodología intramuscular (im), intravenosa (iv) o subcutánea. La formulación que se desarrolla para un fármaco en particular depende de una variedad de aspectos. Si se liofiliza, la formulación debe ser capaz de formar una torta bien formada

y fácilmente reconstituible (generalmente en menos de un minuto). Finalmente, la formulación debe tener una apariencia aceptable y prepararse a partir de excipientes seguros, y generalmente aceptados.

La estabilidad es una consideración importante al diseñar una formulación. Por razones prácticas, debe ser posible almacenar la formulación durante al menos dos años. Por lo tanto, a menudo es deseable liofilizar la formulación para conseguir una mejor vida útil y un almacenamiento a temperatura ambiente.

La inestabilidad y la escasa solubilidad en agua (<0,1 mg/ml) de los compuestos de equinocandina los hace particularmente difíciles de formular. La mayoría de las formulaciones ensayadas hasta la fecha tienen una vida útil de menos de un año.

La micafungina es sensible a altas temperaturas, alta humedad y exposición a la luz. Esto implica un desafío adicional en la formulación de una formulación ip que contiene dicho compuesto de equinocandina. Por lo tanto, existe la necesidad de una formulación que mejore la estabilidad del compuesto y de las sales del mismo.

La Patente EP1107777B1 describe una composición farmacéutica estable de micafungina en forma liofilizada que comprende lactosa o maltosa o sacarosa como agente estabilizante. La Patente WO2012103801 describe una composición farmacéutica que comprende micafungina y trehalosa como agente estabilizante. La Patente WO2014173205 se refiere a una composición de micafungina que comprende un polisacárido o disacárido y que puede contener opcionalmente una cantidad apropiada de regulador del pH. Sin embargo, ninguna de estas composiciones farmacéuticas tiene una estabilidad ideal.

Micamine® se emplea para el tratamiento de la candidiasis invasiva. Cada vial de Mycamine® contiene micafungina sódica como principio activo y se presenta como polvo para disolución para perfusión. Antes de la administración a un paciente, el producto liofilizado se reconstituye añadiendo un diluyente y la cantidad deseada de la mezcla diluida se transfiere a una bolsa de infusión para administrar al paciente que lo necesite.

Por lo tanto, existe la necesidad de composiciones farmacéuticas estables que comprendan micafungina con baja formación de impurezas durante el almacenamiento. Por otra parte, sería deseable proporcionar composiciones que tengan una buena estabilidad y una larga vida útil y que se puedan fabricar mediante un método simple y rápido.

Descripción de la invención

La presente invención proporciona una composición farmacéutica estable que comprende micafungina o una sal de la misma aceptable farmacéuticamente. Se ha encontrado que tener un contenido de agua por debajo del 2,0% puede estabilizar las composiciones farmacéuticas de micafungina. Los inventores han descubierto sorprendentemente que una composición antifúngica según la presente invención que comprende micafungina o una sal de la misma aceptable farmacéuticamente, en donde el contenido de agua de la torta o el polvo liofilizado es inferior al 2,0% en peso de la cantidad total de la torta o el polvo liofilizado, dan como resultado una composición farmacéutica con baja formación de productos de degradación durante el almacenamiento.

La micafungina se degrada fácilmente mediante oxidación, ácido, base, agua y degradación fotolítica, por lo que es necesario proporcionar composiciones que comprendan dicho principio activo que sean estables. La presente invención proporciona una composición muy estable tanto en forma liofilizada como en disolución después de la reconstitución de la torta o del polvo liofilizado. De manera ventajosa, las preparaciones liofilizadas son estables, se pueden almacenar y se reconstituyen fácilmente. Por otra parte, las preparaciones liofilizadas se pueden mantener estériles y esencialmente libres de materia insoluble.

La presente invención proporciona un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende micafungina o una sal de la misma aceptable farmacéuticamente en forma de torta o polvo liofilizado como se define en las reivindicaciones, en donde el contenido de agua de la torta o polvo liofilizado es inferior al 2,0% en peso de la cantidad total de la torta o polvo liofilizado.

El término "aceptable farmacéuticamente" indica que la sustancia o composición debe ser compatible química y/o toxicológicamente, con los otros ingredientes que comprende una composición farmacéutica, con el mamífero tratado con ella, y/o con la vía de administración de la composición.

En una realización preferida, el contenido de agua de la torta o del polvo liofilizado está entre 0,1 y 1,9% en peso de la cantidad total de la torta o del polvo liofilizado, preferiblemente está entre 0,5 y 1,5% en peso de la cantidad total de la torta o del polvo liofilizado.

El término "ingrediente activo" o "agente activo" se refiere a un compuesto activo terapéuticamente, así como a cualquier profármaco del mismo y sales, hidratos y solvatos aceptables farmacéuticamente del compuesto y los profármacos.

La determinación del contenido de agua se mide mediante el método descrito en la Farmacopea Europea 7ª edición 2.5.12. (Agua: Determinación semi-micro). La Farmacopea Europea (Ph. Eur.) especifica la valoración volumétrica de Karl Fischer para medir el contenido de agua de muchos disolventes, productos químicos y otras sustancias.

La determinación del contenido de agua se mide por el método descrito en la Farmacopea Europea 7ª edición 2.5.32. (Agua: Determinación micro). La titulación coulombimétrica de Karl Fischer está restringida a la determinación cuantitativa de pequeñas cantidades de agua.

5 La conservación del ingrediente activo es posible porque el contenido de agua muy reducido inhibe la acción de microorganismos y enzimas que normalmente estropearían o degradarían dicho ingrediente activo.

10 La composición farmacéutica preparada mediante el procedimiento según la invención comprende al menos un agente de carga en una cantidad entre 30 y 85% en peso con respecto a la cantidad total de la composición farmacéutica. Preferiblemente, comprende entre 40 y 70% en peso del agente de carga o agentes de carga con respecto a la cantidad total de la composición farmacéutica. El agente de carga se selecciona del grupo que consiste en un sacárido, tal como glucosa, manosa, galactosa, ribosa, fructosa, trehalosa, sacarosa, lactosa, rafinosa, manitol, maltosa, inositol, o sorbitol; un oligómero, tal como ciclodextrina; un polímero, tal como glucógeno, celulosa, almidón, dextrano, chitosán, hialuronato, o polivinilpirrolidona; una proteína, tal como gelatina o albúmina sérica; y una mezcla de los mismos. Preferiblemente, el agente de carga se selecciona de lactosa, galactosa, manitol, trehalosa y una mezcla de los mismos. Más preferiblemente, el agente de carga es lactosa. Aún más preferiblemente, el agente de carga es lactosa monohidrato.

20 El término "agente de carga" se refiere a un excipiente aceptable farmacéuticamente que proporciona volumen a la formulación de manera que cuando se liofilizan cantidades de dosificación unitaria de la disolución en envases, tales como viales estériles, el residuo liofilizado será claramente discernible. Agentes de carga aceptables incluyen, pero no se limitan a, carbohidratos, tales como azúcares simples, tales como dextrosa, ribosa, fructosa y similares, azúcares de alcohol, tales como manitol, inositol y sorbitol, disacáridos que incluyen sacarosa y lactosa, polímeros naturales, tales como almidón, dextranos, chitosán, hialuronato, proteínas (por ejemplo, gelatina y albúmina sérica) y glucógeno, y monómeros y polímeros sintéticos. Los agentes de carga para emplear en la presente invención también actúan preferiblemente como osmolitos (es decir, ayudan a hacer que la forma líquida de la formulación sea isotónica con el suero humano normal). El agente de carga puede actuar como agente estabilizante. El término 25 "agente estabilizante" se refiere a un excipiente aceptable farmacéuticamente que mejora la estabilidad química o física del ingrediente activo en la formulación. Agentes estabilizantes adecuados incluyen polioles (por ejemplo, polietilenglicoles y propilenglicoles, y carbohidratos, tales como sacarosa, trehalosa, fructosa, lactosa y manitol), aminoácidos y tensioactivos, tales como polisorbatos y sales biliares.

30 La composición farmacéutica preparada mediante el proceso según la invención comprende además un agente modificador del pH o una mezcla de agentes modificadores del pH. Preferiblemente, el agente modificador del pH es un ácido o un tampón. Preferiblemente, el ácido es ácido cítrico, preferiblemente ácido cítrico anhidro. El término "agente modificador del pH", como se emplea en la presente memoria, se refiere a un excipiente capaz de modificar el pH de la composición. El pH de la composición es el de la disolución que comprende micalfungina o una sal de la misma aceptable farmacéuticamente antes de la liofilización o después de la reconstitución de la torta o polvo liofilizado.

En una realización preferida, la micalfungina está en forma amorfa.

40 En una realización preferida la composición farmacéutica comprende entre 30 y 120 mg de micalfungina como base libre por dosis unitaria. Preferiblemente, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 50 mg de micalfungina como base libre por dosis unitaria o aproximadamente 100 mg de micalfungina como base libre por dosis unitaria. Como se emplea en la presente memoria, el término "dosis unitaria" o "dosificación unitaria" se refiere a una unidad discreta físicamente que contiene una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir un efecto terapéutico deseado. La dosis unitaria o la dosificación unitaria puede estar en forma de un vial, comprimido, cápsula, bolsita, etc., denominada en la presente memoria como "forma de dosificación unitaria".

45 La torta liofilizada preparada mediante el proceso según la invención es adecuada para reconstitución para formar una composición líquida para administración parenteral, preferiblemente intravenosa.

50 Las composiciones de la presente invención dan como resultado una baja formación de impurezas totales durante el almacenamiento en comparación con las formulaciones liofilizadas con un mayor contenido de agua conocidas en la técnica. El término "impurezas totales", como se emplea en la presente memoria, significa la cantidad total de impurezas presentes normalmente en un producto de micalfungina aceptable farmacéuticamente o una sal de micalfungina activa farmacéuticamente preparada según los métodos bien conocidos por el experto en la técnica para preparar micalfungina o una sal de la misma. La cantidad total de impurezas presentes puede ser medida mediante análisis HPLC. El cambio en la cantidad total de impurezas durante el almacenamiento se puede presentar como la suma del porcentaje de área de la cantidad total de impurezas en una formulación a analizar. El experto en la técnica está familiarizado con varios dispositivos y métodos de HPLC aplicables para medir la formación de 55 impurezas durante el almacenamiento.

Las composiciones farmacéuticas de la invención son estables. El término "estable" como se emplea en la presente memoria se refiere a una composición farmacéutica que comprende micalfungina en donde el contenido total de impurezas que se originan de la descomposición de la micalfungina no supera el 5% del área, preferiblemente el 3%

del área y más preferiblemente el 2% del área determinada mediante cromatografía líquida (HPLC) a 275 nm si dicha composición se almacena durante 6 meses a 5°C. Además, el término "estable" como se emplea en la presente memoria para las formas liofilizadas, se refiere a una composición farmacéutica que cuando se reconstituye en un vehículo líquido estéril, la disolución reconstituida es transparente sin precipitación del fármaco insoluble en agua durante al menos 2 horas después de la adición del vehículo líquido estéril.

Una vez liofilizadas, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria se envasan (por ejemplo, los viales se tapan) y están listas para almacenar y/o enviar a los usuarios finales. Para su uso, la torta o polvo liofilizado se reconstituye añadiendo una disolución de reconstitución adecuada. Después, la composición reconstituida se diluye adicionalmente en una bolsa para administración intravenosa.

Las disoluciones estériles adecuadas para la reconstitución de la forma liofilizada de las composiciones farmacéuticas que se describen en la presente memoria son agua destilada y/o estéril para inyección, agua bacteriostática para inyección que comprende opcionalmente metilparabeno y/o propilparabeno y/o disolución salina, disolución de glucosa al 5%, o disolución de dextrosa al 5% o 10%. Preferiblemente, la disolución salina es cloruro de sodio al 0,9% o una disolución de cloruro de sodio al 0,45% o al 0,225%. También se puede emplear una disolución de cloruro de sodio al 0,45% y dextrosa al 2,5%. Otras disoluciones adecuadas pueden ser dextrano al 6% en 5% de dextrosa o disoluciones de 6 a 10% de hidroxietil almidón en agua estéril para inyección.

La torta liofilizada preparada mediante el proceso según la invención se reconstituye en una disolución acuosa estéril, preferiblemente la disolución acuosa estéril es agua destilada y/o agua estéril para inyección, agua bacteriostática para inyección que comprende opcionalmente disolución salina, disolución de glucosa al 5%, disolución de dextrosa al 5%, disolución de Hartmann, disolución de Ringer y/o disolución de lactato de Ringer, más preferiblemente la disolución acuosa estéril es disolución salina o disolución de glucosa al 5%.

En una realización preferida, el pH de la composición farmacéutica reconstituida está entre 3,0 y 8,0. Preferiblemente, el pH de la composición farmacéutica reconstituida está entre 3,5 y 7,0. Más preferiblemente, el pH de la composición farmacéutica reconstituida está entre 4,5 y 6,0.

La determinación del pH se mide mediante el método descrito en el Farmacopea Europea 7ª edición 2.2.3. (Determinación potenciométrica del pH). El pH es un número que representa convencionalmente la concentración de iones de hidrógeno de una disolución acuosa. La determinación potenciométrica del pH se realiza midiendo la diferencia de potencial entre 2 electrodos apropiados sumergidos en la disolución a examinar. Se utilizó un pHmetro Crison GLP21. Este instrumento utiliza un sensor de electrodo de pH A.T.C. tipo Pt 1000, mide diferencias de potencial eléctrico con una alta impedancia de entrada y alta resolución. El instrumento se calibró antes de la primera medición y después de cada 15 mediciones con 2 disoluciones de referencia que tienen valores de pH de 4,00 y 7,02.

La presente invención proporciona un proceso para la fabricación de una composición farmacéutica que comprende micalfungina, que comprende al menos la etapa de disolver la micalfungina en una disolución acuosa en un reactor fabricado de un material distinto al vidrio, estando el material definido en las reivindicaciones.

Los inventores han encontrado sorprendentemente que el proceso para la fabricación de una composición farmacéutica que comprende micalfungina evitando el empleo de reactores fabricados de vidrio es más consistente y robusto en términos de reproducibilidad y minimización de pérdidas. En el proceso de la presente invención, se evita la retención de la sustancia farmacológica en el material de vidrio y, por lo tanto, se minimiza la pérdida de dicha sustancia farmacológica.

En una realización preferida del proceso de la presente invención, el material del reactor se selecciona del grupo que consiste en acero inoxidable, acero al carbono, teflón, acero de alta aleación y aleaciones altas, tales como hastelloy, tantalio, inconel, monel, titanio, níquel y cuproníquel, preferiblemente el reactor es un reactor de acero inoxidable.

El término "reactor", como se emplea en la presente memoria, se refiere a un recipiente en las industrias de procesamiento químico que se usa para una variedad de operaciones de proceso, que incluyen: mezcla de productos, reacciones químicas, destilación por lotes, extracción de líquidos, polimerización, disolución de sólidos, y otras formas de funciones de reacción, mezcla, o catalizador. Un reactor consiste en un tanque o cuerpo con un agitador y un sistema de calentamiento o enfriamiento. Los recipientes se fabrican generalmente con acero inoxidable, acero al carbono o acero de alta aleación, dependiendo de la corrosividad de los productos químicos o productos que se utilicen.

En una realización preferida el proceso comprende al menos las siguientes etapas:

- i) preparar una disolución acuosa de al menos un excipiente aceptable farmacéuticamente en agua en un reactor fabricado de acero inoxidable, acero al carbono, acero de alta aleación y aleaciones altas, tales como hastelloy, tantalio, inconel, monel, titanio, níquel y cuproníquel, preferiblemente el excipiente aceptable farmacéuticamente es lactosa, más preferiblemente lactosa monohidrato;

ii) opcionalmente calentar la disolución de la etapa (i) a una temperatura entre 35°C y 45°C para disolver el excipiente aceptable farmacéuticamente;

iii) cuando sea apropiado, enfriar la disolución de la etapa (i) o (ii) a una temperatura entre 5°C y 15°C para formar una disolución enfriada;

5 iv) añadir bajo agitación con agitador una cantidad aceptable farmacéuticamente de micafungina a la disolución obtenida en la etapa (i), (ii) o (iii);

v) ajustar el pH de la disolución obtenida en la etapa (iv) a un pH entre 3,5 y 7,0, preferiblemente entre 4,6 y 6,0 empleando una cantidad aceptable farmacéuticamente de un agente modificador de pH;

vi) opcionalmente filtrar la disolución obtenida en la etapa (iv) o (v);

10 vii) congelar la disolución obtenida en la etapa (iv), (v) o (vi), esta etapa se realiza preferiblemente en un vial, más preferiblemente el vial se sella después de liofilizar bajo una atmósfera inerte, preferiblemente bajo atmósfera de nitrógeno o argón; y

viii) liofilizar la disolución congelada obtenida en la etapa (vii), esta etapa se realiza preferiblemente en un vial, más preferiblemente el vial se sella después de liofilizar bajo atmósfera inerte, preferiblemente bajo atmósfera de nitrógeno o argón.

15 En una realización preferida del proceso, el excipiente aceptable farmacéuticamente en la etapa (i) es lactosa, más preferiblemente lactosa monohidrato y el agente modificador de pH empleado en la etapa (v) se selecciona del grupo que consiste en ácido cítrico, NaOH y mezclas de los mismos. Preferiblemente, el pH se ajusta entre 4,5 y 6,0 en la etapa (v). Más preferiblemente, se burbujea gas nitrógeno en la disolución. Aún más preferiblemente, las etapas (vii) y/o (viii) se realizan en un vial y el vial se sella después de liofilizar bajo atmósfera inerte, preferiblemente bajo atmósfera de nitrógeno o argón.

20 El proceso según la invención implica la disolución y mezcla de los ingredientes, filtración de la mezcla obtenida, y transferencia de la disolución a viales adecuados. La disolución así obtenida se liofiliza para obtener una torta liofilizada. La liofilización, también llamada secado por congelación, se refiere a un proceso de secado mediante la congelación de un material disuelto en agua por debajo de 0°C y después la reducción de la presión circundante empleando una bomba de vacío para permitir que el agua congelada en el material se sublime directamente de la fase sólida a la fase gaseosa. La composición se liofiliza preferiblemente en viales aceptables farmacéuticamente según el método de la presente invención.

30 Otro aspecto del proceso de la presente invención es la duración de la liofilización que es inferior a 50 horas, preferiblemente entre 10 y 45 horas, y más preferiblemente entre 25 y 40 horas desde la etapa inicial de congelación de la disolución hasta el final del secado secundario.

En una realización preferida del proceso, la liofilización comprende las siguientes etapas:

i) congelar la disolución a una temperatura inferior a -20°C y mantener dicha temperatura durante al menos 1 hora;

35 ii) secado primario de la disolución congelada de la etapa (i) al vacío y a una temperatura entre -10 y 10°C, y manteniendo dichas condiciones durante al menos 10 horas; y

iii) secado secundario de la disolución liofilizada del secado primario de la etapa (ii) al vacío y a una temperatura entre 20 y 45°C, y manteniendo dichas condiciones durante al menos 5 horas.

40 El proceso de liofilización (secado por congelación) como se describe en la presente memoria comprende al menos tres etapas: congelación, secado primario, y secado secundario. El proceso de liofilización como se describe en la presente memoria proporciona una buena calidad de la torta resultante en un tiempo mínimo. Este proceso maximiza la tasa de transferencia de calor a cada vial sin provocar el colapso de la torta y evitando tiempos de reconstitución más lentos. El ciclo de liofilización es eficiente y robusto sin comprometer la calidad farmacéutica del producto ni de otros parámetros, tal como la estabilidad y el contenido de agua.

45 El término "secado primario" se refiere al calentamiento del material a baja temperatura y baja presión para hacer que el "agua libre" congelada se sublime directamente a vapor. El término "secado secundario", también conocido como secado por desorción, se refiere al calentamiento adicional del material, de modo que el agua no congelada unida absorbe el calor de la desorción y se convierte en agua libre, que a continuación absorbe el calor de la evaporación y se convierte en vapor, escapando finalmente del material.

50 En una realización preferida, la temperatura en la etapa (i) está entre -55 y -35°C, preferiblemente entre -50 y -40°C, mantenida al menos 2 horas, preferiblemente entre 2 y 4 horas. En una realización más preferida, la temperatura en la etapa (ii) está entre -5 y 10°C, manteniéndose al menos 12 horas, preferiblemente entre 15 y 25 horas. En una realización más preferida, la temperatura en la etapa (iii) está entre 25 y 40°C, mantenida al menos 7 horas, preferiblemente entre 8 y 16 horas. En una realización más preferida, la temperatura en la etapa (i) está entre -55 y -

35°C, preferiblemente entre -50 y -40°C, mantenida al menos 2 horas, preferiblemente entre 2 y 4 horas; y la temperatura en la etapa (ii) está entre -5 y 10°C, mantenida al menos 12 horas, preferiblemente entre 15 y 25 horas; y la temperatura en la etapa (iii) está entre 25 y 40°C, mantenida al menos 7 horas, preferiblemente entre 8 y 16 horas.

- 5 En una realización preferida, el vacío en la etapa (ii) varía de 0,01 a 1 mbar, preferiblemente de 0,05 a 0,5 mbar, más preferiblemente de 0,1 a 0,2 mbar. En una realización preferida, el vacío en la etapa (iii) varía de 0,005 a 0,1 mbar, preferiblemente de 0,01 a 0,08 mbar, más preferiblemente de 0,02 a 0,06 mbar. Conversión de unidades: 1 mbar = 100 Pa.

- 10 Además, se describe un lote farmacéutico que comprende 1.200 unidades de la composición farmacéutica preparada mediante el proceso según la invención. Preferiblemente, el lote farmacéutico comprende al menos 6.000 unidades.

Otro aspecto se refiere a la composición farmacéutica preparada mediante el proceso según la invención, o el lote farmacéutico preparado mediante el proceso según la invención, para emplear en el tratamiento de una infección fúngica en un mamífero.

- 15 La composición liofilizada se sella después de forma apropiada y se almacena (por ejemplo, en viales tapados) para su uso posterior. En una realización adicional, el vial como se describe en la presente memoria tiene un volumen entre 3 y 12 ml, preferiblemente entre 4 y 11 ml, más preferiblemente es un vial de 10 ml. Más preferiblemente, el vial se tapa con un tapón de goma y un sello.

- 20 El término "lote" como se emplea en la presente memoria se refiere a una cantidad específica de un fármaco u otro material que pretende tener un carácter y una calidad uniformes, dentro de los límites especificados, y se produce según una única orden de fabricación durante el mismo ciclo de fabricación. Un lote, en el caso de un producto farmacéutico producido mediante un proceso continuo, es una cantidad específica identificada producida en una unidad de tiempo o cantidad de una manera que asegure su carácter y calidad uniforme dentro de los límites especificados (Código de Regulaciones Federales, Título 21, Departamento de Salud y Servicios Humanos de la
25 Administración de Alimentos y Medicamentos, Subcapítulo C, Sección 210.3 (b) (2) y (10)).

El término "lote farmacéutico" como se emplea en la presente memoria se refiere a un lote como se define anteriormente de una composición farmacéutica fabricada de acuerdo con los principios y directrices de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) a escala industrial y que está destinada a la comercialización (Directiva 91/356 /CEE).

- 30 La composición farmacéutica se puede fabricar a escala de laboratorio, no necesariamente siguiendo las BPF y no destinada a la comercialización. La composición farmacéutica también se puede fabricar para validación, siguiendo las BPF. Un lote de una composición farmacéutica que se fabrica para la validación se denomina "lote piloto".

- 35 Cada lote farmacéutico de producto terminado debe cumplir con los requisitos reglamentarios de la Agencia del Medicamento correspondiente antes de ser comercializado o suministrado, tales como los umbrales de impurezas y los datos de estabilidad.

- 40 El término "uniforme", como se emplea en la presente memoria, se refiere al contenido del ingrediente activo en los viales de un lote farmacéutico que tiene que ser homogéneo. Según los criterios de la FDA, se considera que la uniformidad alcanza el 90-110% de la potencia de la concentración teórica con una desviación estándar relativa (DER) de menos del 5% para todas las muestras (Guidance for Industry ANDA's: Blend Uniformity Analysis, publicado en agosto de 1999).

Se describe además un vial de vidrio que comprende la composición farmacéutica preparada según el proceso de la invención.

Se describe además una caja de cartón con un prospecto de información para el paciente que comprende al menos una unidad de la composición farmacéutica preparada según el proceso de la presente invención.

- 45 Se describe además un método para preparar un expediente farmacéutico para obtener la autorización de comercialización de una composición farmacéutica preparada según el proceso de la presente invención que comprende las siguientes etapas:

i) fabricar al menos un lote farmacéutico;

ii) realizar ensayos de estabilidad de los lotes de la etapa (i);

- 50 iii) recopilar los resultados obtenidos en las etapas (i) a (iii); y

iv) proporcionar los resultados recopilados de la etapa (iii) en un soporte de datos.

Se proporciona un soporte de datos que comprende los resultados recopilados de un expediente farmacéutico obtenido mediante el método descrito en el párrafo anterior.

- 5 El término "expediente farmacéutico" para obtener la autorización de comercialización se refiere a un expediente con datos que demuestren que el fármaco tiene propiedades de calidad, eficacia y seguridad adecuadas para el uso previsto, documentos administrativos adicionales, muestras de producto terminado o sustancias relacionadas y reactivos necesarios para realizar análisis del producto acabado como se describe en dicho expediente.

El soporte de datos se selecciona del grupo que consiste en un soporte de datos digital, tal como un CD, DVD, USB, disco duro; y papel.

- 10 El término "soporte de datos" se refiere a un dispositivo para registrar (almacenar) información (datos). El registro se puede realizar empleando prácticamente cualquier forma de energía. Un dispositivo de almacenamiento puede contener información, procesar información, o ambos. La mayoría de las veces, el término se emplea con computadoras. El portador de datos puede contener datos de forma permanente, como archivos.

A menos que se indique lo contrario, todos los métodos de análisis se llevan a cabo según la 7ª edición de la Farmacopea Europea.

- 15 Todos los porcentajes, partes y proporciones descritos en la presente memoria son en peso a menos que se indique específicamente lo contrario. Como se emplea en la presente memoria, el término "aproximadamente" se refiere preferiblemente a un intervalo que es $\pm 10\%$, preferiblemente $\pm 5\%$, o más preferiblemente el valor con el que se asocia el término.

Ejemplos

- 20 Los siguientes ejemplos ilustran varias realizaciones de la invención y no pretenden de ningún modo limitar la invención:

Ejemplo 1: preparación de composiciones estables de micafungina.

- 25 La lactosa monohidrato se disolvió en el 80% de la cantidad total de agua para inyección con calentamiento a 40°C. La disolución se agitó durante aproximadamente 10 minutos hasta su completa disolución en un reactor de acero inoxidable. La disolución se enfrió por debajo de 15°C y se añadió micafungina mientras se agitaba a una velocidad uniforme para evitar la formación de espuma. A la disolución se añadieron 1,025 ml de ácido cítrico anhidro al 0,76% en peso. A continuación se ajustó el pH de la disolución entre 4,5 y 6,0 con NaOH al 0,384% en peso, y se ajustó el volumen de la disolución añadiendo la cantidad necesaria de agua para inyección. La disolución se filtró en condiciones estériles a través de un filtro de jeringa con un tamaño de poro de 0,22 μm . A continuación, la disolución se transfirió a viales de liofilización de 10 ml y se tapó previamente con tapones de goma de butilo estériles y una tapa flip-off. A continuación, la disolución se sometió a liofilización. El vial se envolvió con una película de protección UV.

Tabla 1. Composiciones de los ejemplos 1a y 1b.

	Ej. 1a	Ej. 1b
Dosis unitaria	50 mg/vial	100 mg/vial
Micafungina sódica (mg/vial)	50,86	101,73
Lactosa monohidrato (mg/vial)	210,5	210,5
Ácido cítrico anhidro (mg/vial)	0,19	0,19
NaOH 0,384% ⁽¹⁾	c.s.p pH 4,5-6,0	c.s.p pH 4,5-6,0
Agua purificada ⁽²⁾	c.s.p 4,37ml	c.s.p 4,37ml

- 35 (1) "c.s.p pH" significa la adición de álcali en una cantidad suficiente para llevar la disolución a un pH deseado (por ejemplo, c.s.p pH 4,5-6,0 significa la adición de álcali para llevar la disolución a un pH de 4,5-6,0).

(2) "c.s.p" significa añadir una cantidad suficiente para conseguir un determinado estado (por ejemplo, volumen, es decir, para llevar una disolución a un volumen deseado).

* Los viales se sobrellenaron con 4% para llenar los viales con 4,36 ml de la disolución filtrada.

Las composiciones de los ejemplos 1a y 1b se prepararon al mismo tiempo y se sometieron al mismo ciclo de liofilización para minimizar los factores externos que pudieran afectar a la composición final.

Ejemplo 2: Proceso de liofilización.

5 Las composiciones preparadas en el ejemplo 1a y 1b se sometieron a liofilización. Se liofilizaron dos lotes de 350 viales/lote siguiendo el proceso descrito en las realizaciones de la descripción de la presente invención.

10 La liofilización de las composiciones farmacéuticas de los ejemplos se realizó a diferentes temperaturas, presiones y duraciones y se encontró que se obtenían buenas tortas sin colapso ni cavidades cuando la liofilización tardaba al menos 16 horas y menos de 50 horas, desde el inicio de la congelación de la disolución hasta el final del secado secundario. Además, se obtuvieron tortas muy buenas cuando la disolución se congeló a una temperatura inferior a -20°C y cuando el secado primario se estableció a una temperatura entre -10 y 10°C, y se mantuvo durante al menos 10 horas. Se obtuvieron tortas muy buenas cuando la temperatura de secado secundario se estableció entre 20 y 40°C, y se mantuvo durante al menos 5 horas.

Ejemplo 3: Estudios de estabilidad para las composiciones descritas en el ejemplo 1.

15 Se ensayó la estabilidad de las composiciones preparadas según los ejemplos 1a y 1b en el momento cero después de la liofilización y se almacenaron también en estado liofilizado a 40°C y 75% de humedad relativa (HR) durante 3 meses. Antes del ensayo, el material liofilizado se disolvió en una disolución de reconstitución aceptable farmacéuticamente. Las disoluciones así obtenidas se analizaron después mediante HPLC según métodos estándar bien conocidos por el experto en la técnica.

Ejemplo 4: Preparación de composiciones estables de micafungina.

20 La lactosa monohidrato se disolvió en el 80% de la cantidad total de agua para inyección con calentamiento a 40°C. La disolución se agitó en un reactor durante aproximadamente 10 minutos hasta su completa disolución. La disolución se enfrió por debajo de 15°C y se añadió micafungina mientras se agitaba a una velocidad uniforme para evitar la formación de espuma. A la disolución se añadieron 1,025 ml de ácido cítrico anhidro al 0,76% en peso. A continuación se ajustó el pH de la disolución entre 4,5 y 6,0 con NaOH al 0,384% en peso, y se ajustó el volumen de la disolución añadiendo la cantidad necesaria de agua para inyección. La disolución se filtró en condiciones estériles a través de un filtro de jeringa con un tamaño de poro de 0,22 µm. A continuación, la disolución se transfirió a viales de liofilización de 10 ml y se tapó previamente con tapones de goma de butilo estériles y una tapa flip-off. A continuación, la disolución se sometió a liofilización como se describe en el ejemplo 2. El vial se envolvió con una película de protección UV.

30 Tabla 2. Composiciones de los ejemplos 4a y 4b utilizando reactores de diferentes materiales.

	Ej. 4a	Ej. 4b
Dosis unitaria	100 mg/vial	100 mg/vial
Micafungina sódica (mg/vial)	101,73	101,73
Lactosa monohidrato (mg/vial)	210,5	215,8
Ácido cítrico anhidro (mg/vial)	0,19	0,19
NaOH 0,384% ⁽¹⁾	c.s.p pH 4,5-6,0	c.s.p pH 4,5-6,0
Agua purificada ⁽²⁾	c.s.p 4,46ml	c.s.p 4,30ml
Material del reactor	Acero inoxidable	Vidrio

(1) "c.s.p pH" significa la adición de álcali en una cantidad suficiente para llevar la disolución a un pH deseado (por ejemplo, c.s.p pH 4,5-6,0 significa la adición de álcali para llevar la disolución a un pH de 4,5-6,0).

(2) "c.s.p" significa añadir una cantidad suficiente para conseguir un determinado estado (por ejemplo, volumen, es decir, para llevar una disolución a un volumen deseado).

35 * Ej 4a: los viales se sobrellenaron con 6,3% para llenar los viales con 4,46 ml de la disolución filtrada.

* Ej 4b: los viales se sobrellenaron con 2,5% para llenar los viales con 4,30 ml de la disolución filtrada.

Tabla 3. Resultados del ensayo (%) de los ejemplos 4a y 4b.

	Ensayo (%)
Ej 4a (vial liofilizado 1)	99,3
Ej 4a (vial liofilizado 2)	99,2
Ej 4a (antes de la liofilización 1)	99,9
Ej 4a (antes de la liofilización 2)	99,9
Ej 4b (vial liofilizado 1)	93,2
Ej 4b (vial liofilizado 2)	96,2
Ej 4b (antes de la liofilización 1)	94,6
Ej 4b (antes de la liofilización 2)	93,5

Las composiciones de los ejemplos 4a y 4b se prepararon al mismo tiempo y se sometieron al mismo ciclo de liofilización para minimizar los factores externos que pudieran afectar a la composición final. Los resultados del ensayo (%) en la composición farmacéutica preparada empleando un reactor de acero inoxidable son más consistentes y robustos en términos de reproducibilidad que los obtenidos en la composición farmacéutica empleando un reactor de material de vidrio. En el proceso que emplea un reactor fabricado de un material diferente al vidrio, se evita la retención de la sustancia farmacológica en el material de vidrio y, por lo tanto, se minimiza la pérdida de dicha sustancia farmacológica.

Ejemplo 5: Contenido de agua.

La cantidad de agua de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria se midió mediante valoración de Karl Fisher.

Tabla 4. Contenido de agua.

	Ej. 1a	Ej. 1b	Ej. 4a	Ej. 4b
Contenido de agua (%)	0,9	1,1	1,1	1,2

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende miconazole o una sal de la misma aceptable farmacéuticamente en forma de torta o polvo liofilizado, en donde el contenido de agua de la torta o polvo liofilizado es inferior al 2,0% en peso, preferentemente entre 0,1 y 1,9% en peso, más preferentemente entre 0,5 y 1,5% en peso de la cantidad total de torta o polvo liofilizado, en donde la composición farmacéutica comprende al menos un agente de carga, en donde la composición farmacéutica comprende entre 30 y 85% en peso, preferiblemente entre 40 y 70% en peso del agente de carga o agentes de carga con respecto a la cantidad total de la composición farmacéutica en donde el proceso comprende, al menos, la etapa de preparar una disolución de miconazole disolviendo miconazole en una disolución acuosa en un reactor fabricado de acero inoxidable, acero al carbono, acero de alta aleación y aleaciones altas, tales como hastelloy, tantalio, inconel, monel, titanio, níquel y cuproníquel, preferiblemente el reactor es un reactor de acero inoxidable.
2. El proceso según la reivindicación precedente, en donde la composición farmacéutica comprende al menos un agente de carga y el agente de carga se selecciona del grupo que consiste en un sacárido, tal como glucosa, manosa, galactosa, ribosa, fructosa, trehalosa, sacarosa, lactosa, rafinosa, manitol, maltosa, inositol, o sorbitol; un oligómero, tal como ciclodextrina; un polímero, tal como glucógeno, celulosa, almidón, dextrano, chitosán, hialuronato, o polivinilpirrolidona; una proteína, tal como gelatina o albúmina sérica; y una mezcla de los mismos, preferiblemente el agente de carga se selecciona de lactosa, galactosa, manitol, trehalosa y una mezcla de los mismos, más preferiblemente el agente de carga es lactosa, aún más preferiblemente el agente de carga es lactosa monohidrato.
3. El proceso según las reivindicaciones precedentes, en donde la composición farmacéutica comprende además un agente modificador de pH o una mezcla de agentes modificadores de pH, preferiblemente el agente modificador de pH es un ácido o un tampón, más preferiblemente el ácido es ácido cítrico, aún más preferiblemente ácido cítrico anhidro.
4. El proceso según las reivindicaciones precedentes, en donde la miconazole está en forma amorfa.
5. El proceso según las reivindicaciones precedentes, en donde la composición farmacéutica comprende entre 30 y 120 mg de miconazole como base libre por dosis unitaria, preferiblemente aproximadamente 50 mg de miconazole como base libre por dosis unitaria o aproximadamente 100 mg de miconazole como base libre por dosis unitaria.
6. El proceso según las reivindicaciones precedentes, en donde la composición farmacéutica es adecuada para reconstitución para formar una composición líquida para administración parenteral, preferiblemente intravenosa.
7. El proceso según las reivindicaciones precedentes, que comprende al menos las siguientes etapas:
 - i) preparar una disolución acuosa de al menos un excipiente aceptable farmacéuticamente en agua en un reactor fabricado de acero inoxidable, acero al carbono, acero de alta aleación y aleaciones altas, tales como hastelloy, tantalio, inconel, monel, titanio, níquel y cuproníquel, preferiblemente el excipiente aceptable farmacéuticamente es lactosa, más preferiblemente lactosa monohidrato;
 - ii) opcionalmente calentar la disolución de la etapa (i) a una temperatura entre 35°C y 45°C para disolver el excipiente aceptable farmacéuticamente;
 - iii) cuando sea apropiado, enfriar la disolución de la etapa (i) o (ii) a una temperatura entre 5°C y 15°C para formar una disolución enfriada;
 - iv) añadir bajo agitación con agitador una cantidad aceptable farmacéuticamente de miconazole a la disolución obtenida en la etapa (i), (ii) o (iii);
 - v) ajustar el pH de la disolución obtenida en la etapa (iv) a un pH entre 3,5 y 7,0, preferentemente entre 4,6 y 6,0 empleando una cantidad aceptable farmacéuticamente de un agente modificador de pH;
 - vi) opcionalmente filtrar la disolución obtenida en la etapa (iv) o (v);
 - vii) congelar la disolución obtenida en la etapa (iv), (v) o (vi), preferiblemente esta etapa se realiza en un vial, más preferiblemente el vial se sella después de liofilizar bajo una atmósfera inerte, preferiblemente bajo atmósfera de nitrógeno o argón; y
 - viii) liofilizar la disolución congelada obtenida en la etapa (vii), preferiblemente esta etapa se realiza en un vial, más preferiblemente el vial se sella después de liofilizar bajo una atmósfera inerte, preferiblemente bajo atmósfera de nitrógeno o argón.
8. El proceso según la reivindicación precedente en donde dicha etapa de liofilización comprende las etapas de congelación de la disolución, secado primario y secado secundario, y en donde la liofilización tiene una duración

inferior a 50 horas, preferiblemente entre 10 y 45 horas de duración, y más preferiblemente entre 25 y 40 horas desde la etapa inicial de congelación de la disolución hasta el final del secado secundario.

9. El proceso según la reivindicación precedente, en donde la liofilización comprende las siguientes etapas:

- 5 i) congelar la disolución a una temperatura por debajo de -20°C y mantener dicha temperatura durante al menos 1 hora, preferiblemente la temperatura está entre -55 y -35°C , más preferiblemente entre -50 y -40°C , mantenida al menos 2 horas, más preferentemente entre 2 y 4 horas;
- ii) secado primario de la disolución congelada de la etapa (i) al vacío y a una temperatura entre -10 y 10°C , y manteniendo dichas condiciones durante al menos 10 horas, preferiblemente entre -5 y 10°C , mantenidas al menos 12 horas, preferentemente entre 15 y 25 horas; y
- 10 iii) secado secundario de la disolución liofilizada del secado primario de la etapa (ii) al vacío y a una temperatura entre 20 y 45°C , preferiblemente la temperatura está entre 25 y 40°C , mantenida al menos 7 horas, más preferiblemente entre 8 y 16 horas, y manteniendo dichas condiciones durante al menos 5 horas.

10. El proceso según la reivindicación precedente, en donde el vacío en la etapa (ii) varía de 1 Pa a 100 Pa (0,01 a 1 mbar), preferiblemente de 5 Pa a 50 Pa (0,05 a 0,5 mbar), más preferiblemente de 10 Pa a 20 Pa (0,1 a 0,2 mbar)
- 15 y/o el vacío en la etapa (iii) varía de 0,5 Pa a 10 Pa (0,005 a 0,1 mbar), preferiblemente de 1 Pa a 8 Pa (0,01 a 0,08 mbar), más preferiblemente de 2 Pa a 6 Pa (0,02 a 0,06 mbar).