



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 972 008**

⑮ Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 31/375** (2006.01)

⑫

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑥ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.12.2017 PCT/US2017/066652**

⑦ Fecha y número de publicación internacional: **21.06.2018 WO18112330**

⑨ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2017 E 17829412 (0)**

⑩ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.12.2023 EP 3554474**

④ Título: **Composiciones de micafungina**

⑩ Prioridad:

**16.12.2016 US 201662435695 P**

④ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**10.06.2024**

⑧ Titular/es:

**BAXTER INTERNATIONAL INC. (50.0%)**  
**One Baxter Parkway**  
**Deerfield, IL 60015, US y**  
**BAXTER HEALTHCARE SA (50.0%)**

⑨ Inventor/es:

**COPE, SYDNEY J.;**  
**REBBECK, CHRISTINE L. y**  
**DOTY, MARK J.**

⑩ Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 972 008 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 de micafungina

5 Campo de la divulgación

La divulgación se refiere generalmente a composiciones que comprenden micafungina. Más particularmente, la divulgación se refiere a las composiciones acuosas que comprenden micafungina que tienen una estabilidad de almacenamiento potenciada.

10 Breve descripción de la tecnología relacionada

Las infecciones fúngicas, en particular las infecciones fúngicas sistémicas en pacientes inmunocomprometidos, presentan desafíos significativos para los profesionales de la salud. Por ejemplo, las infecciones fúngicas bien establecidas se observan cada vez más en pacientes que se someten a trasplantes de órganos y en pacientes que reciben quimioterapia (Alexander et al., Drugs, 54:657, 1997). Además, sustancialmente todos los pacientes con SIDA sufren de alguna forma de infección fúngica durante el curso de la enfermedad (Alexander et al., Drugs, 54:657, 1997).

15

20 Las equinocandinas son un amplio grupo de agentes antifúngicos que normalmente se componen de un núcleo de hexapéptido cíclico y una cola lipofílica que se une al núcleo de hexapéptido cíclico a través de un enlace de amida. Las equinocandinas inhiben la  $\beta$ -1,3-glucano sintasa, que es una enzima clave en la síntesis de glucano en la pared celular de muchos hongos. La caspofungina, anidulafungina y micafungina son equinocandinas que han sido aprobadas para el tratamiento antifúngico. Los tres medicamentos se fabrican normalmente de forma semisintética, comenzando con productos naturales obtenidos a través de la fermentación. La absorción intestinal relativamente pobre de estos compuestos requiere que el suministro se efectúe por infusión.

25

30 MYCAMEINE® (micafungina sódica) para inyección es un producto de infusión intravenosa fabricado por Astellas Pharma Inc. para el tratamiento de infecciones fúngicas. MYCAMEINE® se presenta como un polvo liofilizado en viales de un solo uso de 50 mg y 100 mg. De acuerdo con la información de prescripción, cada vial de un solo uso contiene 50 mg de micafungina sódica o 100 mg de micafungina sódica y 200 mg de lactosa. Se deben observar estrictamente dos pasos de preparación aséptica para administrar el producto MYCAMEINE®. En el primer paso de preparación aséptica, el polvo liofilizado se reconstituye como un concentrado de 10 mg/mL (vial de 50 mg) o 20 mg/mL (vial de 100 mg) en disolución salina isotónica (0,9 % en peso) o dextrosa isotónica (5 % peso). De acuerdo con la información de prescripción, el producto reconstituido tiene un pH entre 5-7 y puede almacenarse hasta 24 horas a 25 °C. El producto de perfusión se prepara luego diluyendo el producto reconstituido en un segundo paso de preparación aséptica, típicamente a una concentración de 0,5-1,5 mg/mL en un recipiente de 100 mL. El producto de perfusión diluido también puede almacenarse durante un máximo de 24 horas a 25 °C. Por lo tanto, la información de prescripción enseña que MYCAMEINE® sólo debe almacenarse durante un máximo de 24 horas después de la formulación para perfusión.

35

40 La patente de EE. UU. No. 6.774.104 ("la patente '104") divulga composiciones farmacéuticas estabilizadas en forma liofilizada que contienen compuestos de equinocandina, tal como micafungina. La patente '104 enseña que los compuestos de equinocandina, tal como micafungina y sus sales, son inestables y deben liofilizarse para evitar la degradación. Específicamente, la patente '104 enseña explícitamente que los compuestos de equinocandina no son "satisfactoriamente estables" a la humedad y, por lo tanto, las composiciones que comprenden compuestos de equinocandina no pueden tener más del 3,4 por ciento en peso del agua contenida en ellos. De acuerdo con las enseñanzas de la patente '104, la inestabilidad de la micafungina en el agua se enfatiza de nuevo en el Informe de valoración de la Agencia Europea de Medicina de Astellas Pharma de abril de 2008 para Mycamine: "los resultados de la estabilidad de la micafungina en la disolución acuosa indican claramente que el medicamento de micafungina no pudo desarrollarse como una forma de dosificación líquida".

45

50 La patente '104 divulga además que las composiciones liofilizadas que contienen micafungina pueden estabilizarse mediante el uso de lioprotectores, específicamente, polisacáridos, disacáridos (tales como lactosa, maltosa y sacarosa) y cloruro de sodio. Los resultados de estabilidad en las Tablas 1 y 2 de la patente '104 demuestran, sin embargo, que las composiciones que contienen micafungina que contienen sacarosa o cloruro de sodio se desempeñaron de manera relativamente insatisfactoria, mientras que las formulaciones que contienen lactosa o maltosa demostraron una estabilidad relativamente buena. La patente '104 no divulga ni sugiere que los monosacáridos puedan ser utilizados como lioprotectores; de hecho, la única composición que contenía monosacáridos que fue probada incluyó la glucosa (generalmente, la glucosa está presente como D-glucosa o dextrosa) y, según se informa, experimentó aproximadamente un 99 % de degradación después de sólo 9 días.

55

60 US 2013/338060 divulga una composición medicinal líquida que contiene micafungina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un agente estabilizador.

65 WO 2016/107890 divulga una composición farmacéutica estable que comprende micafungina y un proceso para la fabricación de dicha composición farmacéutica.

WO 2017/060923 divulga formulaciones farmacéuticas liofilizadas estables de micafungina para administración parenteral que comprenden micafungina sódica; un agente estabilizador adecuado y un agente alcalinizante. La formulación carece de un polisacárido, disacárido o agente estabilizador derivado de mamíferos lactosa. La formulación farmacéutica proporciona suficiente estabilización de micafungina sódica, mejorando así el periodo de validez del producto durante el almacenamiento.

5 Breve descripción de la invención

10 De acuerdo con la presente invención, se proporciona un recipiente sellado empaquetado que comprende una composición farmacéutica acuosa adecuada para la administración parenteral de acuerdo con la reivindicación 1.

15 En la presente también se describe, pero no se reivindica, un método de preparación de una composición farmacéutica acuosa adecuada para la administración parenteral que comprende combinar micafungina, agente amortiguador y agente de ajuste de la tonicidad, para proporcionar una composición farmacéutica acuosa adecuada para la administración parenteral, en donde la composición comprende entre aproximadamente 0,1 mg/mL y aproximadamente 40 mg/mL de micafungina; entre aproximadamente 0,1 mM y 400 mM de agente amortiguador, por ejemplo, entre aproximadamente 0,5 mM y 400 mM; y entre aproximadamente 0 mg/mL y aproximadamente 500 mg/mL de agente de ajuste de tonicidad, la composición tiene un pH entre aproximadamente 3,0 y aproximadamente 7,0, por ejemplo, entre aproximadamente 3,5 y aproximadamente 7,0.

20 Breve descripción de los dibujos

25 La Figura 1 ilustra las impurezas totales formadas a lo largo de dos días a 25 °C en composiciones farmacéuticas acuosas adecuadas para la administración parenteral que comprende micafungina de acuerdo con la invención relativa a composiciones comparables que comprenden MYCAMIL®.

30 La Figura 2 ilustra las impurezas individuales formadas a lo largo de dos días a 25 °C en composiciones farmacéuticas acuosas adecuadas para la administración parenteral que comprende micafungina de acuerdo con la invención relativa a composiciones comparables que comprenden MYCAMIL®.

35 La Figura 3a muestra las impurezas totales de las composiciones farmacéuticas acuosas adecuadas para la administración parenteral que comprende micafungina de acuerdo con la invención a diversos valores de pH. La Figura 3b muestra una curva ajustada que muestra las impurezas totales esperadas en un rango de pH entre aproximadamente 3,0 y 7,0 con base en los datos reales mostrados en la Figura 3a.

35 Descripción detallada

40 La presente invención proporciona un recipiente sellado empaquetado que comprende una composición farmacéutica acuosa adecuada para la administración parenteral que comprende micafungina. Las composiciones están formuladas para administración parenteral y comprenden entre aproximadamente 0,5 mg/mL y aproximadamente 2,5 mg/mL de micafungina; entre aproximadamente 1 mM y 20 mM de agente amortiguador de citrato; y entre aproximadamente 4 mg/mL y aproximadamente 10 mg/mL de agente de ajuste de tonicidad de cloruro de sodio. El pH de las composiciones está entre aproximadamente 4,0 y 5,5. Las composiciones farmacéuticas acuosas adecuadas para la administración parenteral que comprenden micafungina están "listas para usar", de modo que pueden administrarse por vía parenteral sin ninguna formulación o procesamiento adicional, evitando así cualquier formulación aséptica o procesamiento adicional de las composiciones antes de la administración. Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas acuosas adecuadas para la administración parenteral se formulan y empaquetan en un recipiente sellado de modo que estén listas para usar, por ejemplo, como una perfusión intravenosa. Las composiciones farmacéuticas aptas para la administración parenteral que comprendan micafungina de acuerdo con la invención pueden congelarse y, sin embargo, considerarse listas para su uso, siempre que no se necesite una formulación o procesamiento adicional antes de la administración.

45 Como se demuestra en los ejemplos, las composiciones farmacéuticas acuosas adecuadas para la administración parenteral que comprenden micafungina de acuerdo con la invención poseen una estabilidad de almacenamiento sorprendentemente potenciada, particularmente en relación con las composiciones que comprenden MYCAMIL® que se reconstituyen de acuerdo con las instrucciones de la etiqueta. Además, la estabilidad de estas composiciones es sorprendente e inesperada en vista de las enseñanzas de la técnica anterior de que la micafungina es inestable en una disolución acuosa como se mencionó anteriormente. Debido a su estabilidad de almacenamiento potenciada, las composiciones de acuerdo con la invención pueden almacenarse ventajosamente durante períodos relativamente largos, particularmente en relación con la enseñanza de que MYCAMIL® sólo debe almacenarse durante un máximo de 24 horas después de la formulación para infusión. Esta estabilidad de almacenamiento potenciada es útil para almacenar composiciones listas para usar de acuerdo con la invención y puede minimizar o incluso eliminar la necesidad de composición/procesamiento adicional de las composiciones, minimizando o incluso eliminando el requisito de procesamiento aséptico de las composiciones antes de la administración.

50 Como se mencionó en la sección de antecedentes anterior, la micafungina es un compuesto de equinocandina. Los compuestos de equinocandina están estructuralmente relacionados, ya que incluyen un hexapéptido cíclico y una cola

lipofílica que se une al núcleo de hexapéptido cíclico a través de un enlace de amida. Como una clase, los compuestos de equinocandina suelen demostrar actividad antifúngica. Sin embargo, a pesar de estas características estructurales y funcionales comunes, como se muestra en los ejemplos, todas las composiciones que contienen compuestos de equinocandina sorprendentemente no demuestran la estabilidad de almacenamiento potenciada de las composiciones que comprenden micafungina de acuerdo con la invención. Específicamente, como se muestra en los ejemplos, las composiciones acuosas que comprenden la micafungina de acuerdo con la invención demuestran una estabilidad de almacenamiento potenciada, mientras que las composiciones acuosas comparables que comprenden caspofungina (que como la micafungina es también un compuesto de equinocandina) demuestran una degradación inaceptable del agente activo de caspofungina.

Además, como se demuestra en los ejemplos, los inventores encontraron que el pH de las composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden micafungina de acuerdo con la invención puede afectar en gran medida la estabilidad de la micafungina contenida en las composiciones. Específicamente, los valores de pH demasiado bajos o demasiado altos pueden afectar significativamente la estabilidad de las composiciones que contienen micafungina. El pH de la composición farmacéutica que está contenida en el recipiente sellado empaquetado de la invención está entre aproximadamente 4,0 y 5,5. El pH se puede ajustar como se conoce en la técnica, por ejemplo, mediante la adición de hidróxido de sodio o ácido clorhídrico.

Las composiciones farmacéuticas acuosas aptas para la administración parenteral divulgadas en la presente son preferiblemente composiciones estables. Como se usa en la presente, el término "estable" se refiere a una composición farmacéutica acuosa que permanece adecuada para la administración parenteral a un paciente durante un período de tiempo determinado, típicamente durante el período de validez del producto. A este respecto, debido a su estabilidad potenciada, las composiciones farmacéuticas acuosas adecuadas para la administración parenteral divulgadas en la presente pueden almacenarse ventajosamente congeladas durante períodos prolongados de tiempo, por ejemplo, durante más de 6 meses, y luego se almacena opcionalmente a baja temperatura o incluso a temperatura ambiente durante períodos de tiempo significativos, sin degradación significativa de la micafungina contenida en las mismas.

Por ejemplo, de acuerdo con lo determinado por el análisis de HPLC, las composiciones farmacéuticas acuosas de acuerdo con la presente invención pueden considerarse estables cuando las composiciones incluyen menos del 1,0 % de área de impurezas, por ejemplo, menos del 0,50 % de área de impurezas, después de haber sido congeladas (-20 °C) durante al menos 24, o más preferiblemente durante al menos 48 semanas (con los períodos de tiempo medidos a partir de la formulación de las composiciones farmacéuticas acuosas de acuerdo con la presente invención), con base en la cantidad inicial de micafungina presente en la composición. Alternativamente, de acuerdo con lo determinado por el análisis de HPLC, las composiciones farmacéuticas acuosas de acuerdo con la presente invención pueden considerarse estables cuando las composiciones incluyen al menos un 99,0 % de área de micafungina, por ejemplo, al menos un 99,5 % de área de micafungina, después de haber sido congeladas (-20 °C) durante al menos 24, o más preferiblemente durante al menos 48 semanas (con los períodos de tiempo medidos a partir de la formulación de las composiciones farmacéuticas acuosas de acuerdo con la presente invención), con base en la cantidad inicial de micafungina presente en la composición. Como se usa en la presente, "formulación de las composiciones farmacéuticas acuosas de acuerdo con la presente invención" se refiere al proceso de combinación de micafungina, agente amortiguador, agente de ajuste de tonicidad y cualquier diluyente acuoso añadido con el fin de preparar una composición farmacéutica acuosa adecuada para la administración parenteral. El punto en el que se prepara la composición farmacéutica acuosa adecuada para la administración parenteral se considera el "tiempo 0", y cualquier período de tiempo en el que se hace referencia a la composición como estable se mide en relación con el mismo.

En otro ejemplo, según lo determinado por el análisis de HPLC, las composiciones farmacéuticas acuosas de acuerdo con la presente invención pueden considerarse estables cuando las composiciones incluyen menos del 5 % de área de impurezas totales después de almacenarlas a temperatura ambiente durante tres semanas, o menos del 2,5 % de área de impurezas, por ejemplo, menos del 1,5 % de área de impurezas, después de mantenerse a temperatura ambiente (25 °C) durante al menos cuatro semanas (con los períodos de tiempo medidos a partir de la formulación de las composiciones farmacéuticas acuosas de acuerdo con la presente invención), con base en la cantidad inicial de micafungina presente en la composición. Alternativamente, según lo determinado por el análisis de HPLC, las composiciones farmacéuticas acuosas de acuerdo con la presente invención pueden considerarse estables cuando las composiciones incluyen al menos un 97,5 % de área de micafungina, por ejemplo, al menos un 98,5 % de área de micafungina, después de mantenerse a temperatura ambiente (25 °C) durante al menos cuatro semanas (con los períodos de tiempo medidos a partir de la formulación de las composiciones farmacéuticas acuosas de acuerdo con la presente invención), con base en la cantidad inicial de micafungina presente en la composición.

En otro ejemplo, las composiciones farmacéuticas acuosas de acuerdo con la presente invención pueden considerarse estables cuando las composiciones incluyen menos del 2,0 % de área de impurezas, por ejemplo, menos del 1,0 % de área de impurezas, de acuerdo con lo determinado por el análisis de HPLC después de haber sido mantenido a baja temperatura (5 °C) durante al menos 24, o más preferiblemente durante al menos 64 semanas (con los períodos de tiempo medidos a partir de la formulación de las composiciones farmacéuticas acuosas de acuerdo con la presente invención), con base en la cantidad inicial de micafungina presente en la composición. Alternativamente, las composiciones farmacéuticas acuosas de acuerdo con la presente invención pueden considerarse estables cuando las composiciones incluyen al menos un 98,0 % de área de micafungina, por ejemplo, al menos un 99,0 % de área de micafungina, según lo

determinado mediante el análisis de HPLC después de mantenerse a baja temperatura (5 °C) durante al menos 24, o más preferiblemente durante al menos 64 semanas (con los períodos de tiempo medidos a partir de la formulación de las composiciones farmacéuticas acuosas de acuerdo con la presente invención), con base en la cantidad inicial de micafungina presente en la composición.

5 Como se describió anteriormente, el pH de las composiciones farmacéuticas acuosas de acuerdo con la presente invención puede afectar en gran medida la estabilidad y, por lo tanto, la pureza de las composiciones que contienen micafungina. Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas acuosas de acuerdo con la presente invención pueden considerarse estables cuando la composición farmacéutica acuosa cambia en menos de 1 unidad de pH, menos de 0,5 10 unidades de pH, menos de 0,1 unidades de pH, o más preferiblemente en menos de 0,05 unidades de pH durante un período de al menos 9 días a temperatura ambiente (con los períodos de tiempo medidos a partir de la formulación de las composiciones farmacéuticas acuosas de acuerdo con la presente invención). Cualquier sensor y sistema de medición potenciométrico convencional correctamente calibrado se puede utilizar para medir el pH como se conoce en la técnica y se describe en USP 791.

15 Como se muestra con referencia a las Figuras 3a y 3b, según lo determinado por el análisis de HPLC, la composición farmacéutica acuosa puede tener menos de aproximadamente 5 % de área de impurezas totales después de la formulación y almacenamiento de las mismas a temperatura ambiente durante tres semanas, cuando la composición tiene un pH en el tiempo 0 entre aproximadamente 3,0 y aproximadamente 7,0. En otro ejemplo, la composición farmacéutica acuosa puede tener menos del 2,0 % de área de impurezas totales después de la formulación y almacenamiento de las mismas a temperatura ambiente durante tres semanas, en donde la composición tiene un pH en el tiempo 0 entre 20 aproximadamente 3,6 y aproximadamente 6,4. En un ejemplo más preferido, la composición farmacéutica acuosa puede tener menos del 1,5 % de área de impurezas totales después de la formulación y almacenamiento de las mismas a temperatura ambiente durante tres semanas, en donde la composición tiene un pH en el tiempo 0 entre aproximadamente 3,8 y aproximadamente 6,2.

30 Las composiciones farmacéuticas acuosas aptas para la administración parenteral divulgadas en la presente son composiciones estériles. Como se usa en la presente, el término "estéril" se refiere a una composición que ha sido llevada a un estado de esterilidad y no se ha expuesto posteriormente a contaminación microbiológica, por ejemplo, un recipiente que contenga la composición estéril no contiene microorganismos replicantes y no ha sido comprometido de tal manera que haya sido expuesto a la atmósfera ambiente y/o contaminantes biológicos. En la práctica farmacéutica, existe un 35 estado de esterilidad cuando la probabilidad es inferior a una entre un millón de que la composición esté contaminada con microorganismos replicantes. Las composiciones estériles de acuerdo con la invención generalmente se preparan de acuerdo con las regulaciones vigentes de las Buenas Prácticas de Fabricación ("BPF") de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos.

40 En cada una de las realizaciones descritas en la presente, la micafungina en las composiciones farmacéuticas acuosas adecuadas para la administración parenteral que comprende micafungina de acuerdo con la invención puede proporcionarse como un ácido libre o como una sal farmacéuticamente aceptable. La sal puede ser una sal metálica alcalina (por ejemplo, una sal de sodio, una sal de potasio, etc.), una sal de metal alcalinotérreo (por ejemplo, una sal de calcio, una sal de magnesio, etc.), una sal de amonio, una sal de base orgánica, tal como una sal de amina orgánica (por ejemplo, una sal de trietilamina, una sal de diisopropiletilamina, una sal de piridina, una sal de picolina, una sal de etanolamina, una sal de trietanolamina, una sal de diciclohexilamina, una sal de N,N'-dibenciletilendiamina). Más típicamente, la micafungina se proporciona como la sal de sodio, es decir, como micafungina sódica. 100 mg de micafungina equivale a 101,73 mg de micafungina sódica.

45 En cada una de las realizaciones descritas en la presente, las composiciones que comprenden micafungina de acuerdo con la invención pueden estar sustancialmente libres de lioprotectores, incluyendo pero sin limitarse a, disacáridos y polisacáridos. Por ejemplo, las composiciones de acuerdo con la invención pueden estar sustancialmente libres de lactosa, 50 maltosa y/o sacarosa. En otro ejemplo, las composiciones de acuerdo con la invención pueden estar sustancialmente libres de lactosa. Tal como se utiliza en la presente, "sustancialmente libre de lioprotectores", "sustancialmente libre de lactosa, maltosa y/o sacarosa" y "sustancialmente libre de lactosa" significa que las composiciones que contienen micafungina de acuerdo con la invención contienen cantidades insignificantes de disacáridos y polisacáridos, o contienen 55 cantidades insignificantes de los lioprotectores específicamente enumerados. Por ejemplo, las composiciones que contienen micafungina de acuerdo con la divulgación pueden contener menos de 0,10 por ciento en peso, menos de 0,05 por ciento en peso, o menos de 0,001 por ciento en peso, de disacáridos y polisacáridos, con base en el peso total de la composición. Del mismo modo, las composiciones que contienen micafungina de acuerdo con la divulgación pueden 60 contener menos de 0,10 por ciento en peso, menos de 0,05 por ciento en peso o menos de 0,001 por ciento en peso de lactosa, maltosa y/o sacarosa, con base en el peso total de la composición. Aún más, las composiciones que contienen micafungina de acuerdo con la divulgación pueden contener menos del 0,10 por ciento en peso, menos del 0,05 por ciento en peso, o menos del 0,001 por ciento en peso, de lactosa, con base en el peso total de la composición.

65 Como se ha señalado anteriormente, las composiciones que comprenden micafungina de acuerdo con la invención se proporcionan como composiciones estériles listas para usar adecuadas para la infusión, evitando así la inconveniencia de diluir una composición de concentrado en diluyentes de infusión antes de la infusión, además de eliminar el riesgo de contaminación microbiológica durante el manejo aséptico y cualquier posible error de cálculo o de dilución. Dado que no

se requiere una formulación adicional, las composiciones farmacéuticas acuosas listas para su uso adecuadas para la administración parenteral de micafungina de acuerdo con la invención también pueden prevenir de manera ventajosa los errores de medicamentos resultantes de una formulación incorrecta (y, por lo tanto, la administración posterior de una dosis incorrecta). Además, las composiciones listas para usar que comprenden micafungina de acuerdo con la invención

5 pueden almacenarse ventajosamente congeladas durante períodos prolongados, por ejemplo, durante más de 6 meses, durante más de 12 meses, y/o incluso durante más de 18 meses después de su formulación, sin degradación sustancial de la micafungina contenida en ellas; y luego pueden descongelarse y administrarse sin ninguna formulación adicional. Debido a que las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención poseen una estabilidad de almacenamiento

10 sorprendentemente potenciada, particularmente en relación con la enseñanza de que MYCAMINE® sólo debe almacenarse durante un máximo de 24 horas después de la formulación para infusión, las composiciones se pueden administrar después de más de una semana, después de más de dos semanas, después de más de tres semanas, e incluso después de cuatro semanas posterior al descongelamiento, lo que es un beneficio significativo para los hospitales, consultorios médicos y otros centros de atención médica que tratan infecciones fúngicas.

15 Las composiciones farmacéuticas acuosas listas para usar de acuerdo con la invención contienen entre aproximadamente 0,5 mg/ml y aproximadamente 2,5 mg/ml de micafungina, por ejemplo, aproximadamente 1 mg/ml.

La composición farmacéutica contenida en el recipiente sellado empaquetado de la invención comprende un agente amortiguador de citrato para mantener el pH de la composición durante un período de tiempo, por ejemplo, durante el

20 período de validez del producto. La disolución amortiguadora generalmente incluye un ácido débil y su base de conjugado en cantidades relativamente similares y, por lo tanto, se puede preparar proporcionando estos componentes en combinación. La disolución amortiguadora también se puede generar *in situ* proporcionando sólo uno de los ácidos débiles y la base conjugada, y ajustando la composición de acuerdo con la invención para tener un valor de pH entre

25 aproximadamente 4,0 y 5,5. Las composiciones farmacéuticas acuosas listas para usar adecuadas para la administración parenteral que comprenden micafungina que están contenidas en el recipiente sellado empaquetado de acuerdo con la invención comprenden entre aproximadamente 1 mM y aproximadamente 20 mM de agente amortiguador de citrato, por ejemplo, entre aproximadamente 5 mM y aproximadamente 15 mM, por ejemplo, aproximadamente 10 mM, y tienen un pH entre aproximadamente 4,0 y 5,5. Inesperadamente, las disoluciones amortiguadoras a base de ácido ascórbico (ascorbato) se evitan preferiblemente. Más específicamente, se cree que se deben evitar los agentes amortiguadores

30 basados en ácido ascórbico y otros agentes amortiguadores capaces de proporcionar actividad antioxidante. El agente amortiguador de citrato que está contenido en la composición farmacéutica acuosa de acuerdo con la invención puede usarse en combinación con otros agentes amortiguadores, tales como acetato, glutamato, tartrato, benzoato, lactato, gluconato, fosfato, glicina, histidina, succinato, sulfonato de metano, maleato, aspartato, carbonato, y bicarbonato. Un agente amortiguador preferido comprende citrato de sodio.

35 La composición farmacéutica contenida en el recipiente sellado empaquetado de la invención comprende el agente de ajuste de tonicidad de cloruro de sodio para que las composiciones sean isotónicas con fluidos fisiológicos. El agente de ajuste de tonicidad de cloruro de sodio se puede usar en combinación con otros agentes de ajuste de tonicidad, tales como dextrosa, manitol, glicerina y disolución de Ringer.

40 Las composiciones farmacéuticas acuosas listas para usar adecuadas para la administración parenteral que comprenden micafungina de acuerdo con la invención contienen entre aproximadamente 4 y aproximadamente 10 mg/ml de cloruro de sodio. En otra realización, las composiciones farmacéuticas acuosas listas para usar que son adecuadas para la administración parenteral que comprenden micafungina de acuerdo con la invención también pueden contener dextrosa en una cantidad en el rango de aproximadamente 25 mg/ml y aproximadamente 60 mg/ml de dextrosa. Cuando está

45 presente en combinación con cloruro de sodio, la dextrosa está presente preferiblemente en las composiciones farmacéuticas acuosas listas para usar adecuadas para la administración parenteral que comprende micafungina de acuerdo con la invención a un nivel inferior o igual a aproximadamente 50 mg/ml y el cloruro de sodio está presente preferiblemente a un nivel inferior o igual a aproximadamente 9 mg/ml.

50 Las composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden micafungina de acuerdo con la invención son adecuadas para la administración parenteral a un paciente. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden micafungina de acuerdo con la invención pueden administrarse en forma de inyección en bolo o infusión intravenosa. Las vías adecuadas para la administración parenteral incluyen la vía intravenosa, subcutánea, intradérmica, intramuscular, intraarticular, e intratecal. Las composiciones farmacéuticas acuosas listas para usar que comprenden micafungina de acuerdo con la invención se administran preferiblemente por infusión intravenosa.

55 Las composiciones farmacéuticas acuosas adecuadas para la administración parenteral que comprenden micafungina de acuerdo con la invención pueden empaquetarse en cualquier recipiente adecuado conocido en la técnica, incluyendo, entre otros, viales, jeringas, bolsas, frascos y ampollas. Los recipientes pueden fabricarse con vidrio o con materiales poliméricos.

60 Las formas de dosificación se pueden mantener en cualquier recipiente adecuado con tamaños que suelen estar en el rango de 1 ml a 500 ml. Las composiciones farmacéuticas acuosas listas para usar adecuadas para la administración parenteral de acuerdo con la invención típicamente se usan para llenar bolsas, frascos, ampollas o viales con tamaños generalmente entre 1 ml y 500 ml, por ejemplo, bolsas de 50 ml o 100 ml. Además, las jeringas precargadas se pueden

utilizar como el recipiente para composiciones farmacéuticas acuosas listas para usar, adecuadas para la administración parenteral de acuerdo con la invención.

5 Los recipientes poliméricos son preferiblemente flexibles y pueden contener o estar libres de policloruro de vinilo (PVC). Los recipientes preferidos están libres de PVC, tales como los divulgados en las patentes de EE. UU. No. 5.849.843 y 5.998.019. Los recipientes poliméricos flexibles adecuados incluyen, entre otros, los recipientes GALAXY IV (Baxter International Inc.) y los recipientes INTRA VIA (Baxter International Inc.). Los recipientes poliméricos pueden además estar provistos de una barrera como sistema de empaque secundario para evitar la pérdida de agua durante el almacenamiento, para proteger contra la degradación inducida por la luz, y/o para garantizar aún más la estabilidad de las composiciones farmacéuticas acuosas adecuadas para la administración parenteral que comprenden micafungina de acuerdo con la invención. Una barrera preferida es un envase de cartón. También podrían utilizarse otras barreras, como una sobre bolsa de aluminio, sobre bolsas poliméricas absorbentes de luz y estructuras de barrera similares.

10

15 Los procedimientos para el llenado de composiciones farmacéuticas acuosas aptas para la administración parenteral que comprende micafungina de acuerdo con la invención en recipientes, y su posterior procesamiento se conocen en la técnica. Estos procedimientos son bien conocidos y a menudo se utilizan para producir medicamentos inyectables farmacéuticos estériles. Las composiciones farmacéuticas estériles de acuerdo con la presente invención pueden prepararse utilizando técnicas de procesamiento aséptico. El relleno aséptico se utiliza normalmente para preparar medicamentos que no resisten la esterilización por calor, pero en los que todos los ingredientes son estériles. La esterilidad se mantiene mediante el uso de materiales estériles y un entorno de trabajo controlado. Todos los recipientes y aparatos son esterilizados, preferiblemente por esterilización térmica o por exposición a un baño de peróxido, antes de llenar. A continuación, el recipiente (por ejemplo, vial, ampolla, bolsa, frasco, o jeringa) se rellena en condiciones asépticas. La esterilización se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante la filtración a través de un filtro de retención de bacterias, mediante la incorporación de agentes esterilizantes en las composiciones, y utilizando otras técnicas conocidas.

20

25 Los recipientes que incluyen las composiciones farmacéuticas acuosas adecuadas para la administración parenteral que se indican en la presente pueden almacenarse a cualquier temperatura adecuada, por ejemplo, a temperatura ambiente o a baja temperatura, por ejemplo, a una temperatura entre -25 °C y aproximadamente 25 °C. Las temperaturas más bajas, particularmente por debajo de la congelación, se prefieren para el almacenamiento a largo plazo.

30

35

EJEMPLO 1: COMPARACIÓN DE LA FORMACIÓN DE IMPUREZAS CON MYCAMIL®

Se realizó un estudio de estabilidad sobre composiciones farmacéuticas acuosas aptas para administración parenteral que comprenden micafungina de acuerdo con la invención y composiciones comparativas que comprenden MYCAMIL® (micafungina sódica) mediante la medición de la formación de impurezas en las diversas muestras. Específicamente, las impurezas que se formaron en las Composiciones de ejemplo A y B que comprenden 1,0 mg/mL de micafungina sódica en 0,9 % (p/v) de disolución salina o 5 % (p/v) de dextrosa, respectivamente, y amortiguadas con 10 mM de disolución amortiguadora de citrato, y las impurezas que se formaron en las Composiciones de ejemplo comparativas A y B, que se prepararon utilizando un vial de un solo uso de (micafungina sódica) MYCAMIL® que contenía 100 mg de micafungina sódica, a una concentración de 1,0 mg/mL de micafungina sódica. La disolución amortiguadora se preparó combinando 6 mM de citrato y 4 mM de ácido cítrico, y ajustando con ácido clorhídrico o hidróxido de sodio para llegar al pH indicado. Las formulaciones para la Composición de ejemplo A, Composición de ejemplo B, que no es de acuerdo con la presente invención, y Composiciones de ejemplo comparativas A y B se proporcionan en la Tabla I, a continuación.

TABLA 1

Componente	Ejemplo A	Ejemplo B	Ejemplo comparativo A	Ejemplo comparativo B
Agente activo	1,0 mg/mL de micafungina sódica	1,0 mg/mL de micafungina sódica	1,0 mg/mL de micafungina sódica (MYCAMIL® diluido)	1,0 mg/mL de micafungina sódica (MYCAMIL® diluido)
Amortiguador	Citrato 10 mM	Citrato 10 mM	N/A	N/A
pH	4,78	4,76	5,69	5,54
Excipiente	Ninguno	Ninguno	2,0 mg/mL de lactosa (MYCAMIL® diluido)	2,0 mg/mL de lactosa (MYCAMIL® diluido)
Agente de ajuste de tonicidad	9 mg/mL de disolución salina	50 mg/mL de dextrosa	9 mg/L de disolución salina	50 mg/mL de dextrosa

50 Las Composiciones de ejemplo A y B y las Composiciones de ejemplo comparativas A y B se acondicionaron a 25 °C

durante dos días. Las impurezas se midieron mediante cromatografía líquida de alto rendimiento con base en un método descrito en Zhu et al., Int. J. Mol. Sci. 2013, 14, 21202-21214. La separación cromatográfica se logró en una HPLC Agilent Serie 1100 con una columna SB (250 x 4,6 mm, 5 µm), utilizando una fase móvil de fosfato de sodio con perclorato de sodio, ajustado a pH 2,9 con ácido fosfórico en combinación con acetonitrilo (62:38 v/v).

5

Como se muestra en la FIGURA 1, se observó una formación significativamente menor de impurezas en los Ejemplos A y B, las composiciones farmacéuticas acuosas adecuadas para administración parenteral que comprenden micafungina, en comparación con las Composiciones de ejemplo comparativas A y B que contienen MYCAMINE®, de este modo se demuestra la estabilidad sorprendentemente potenciada de las composiciones que contienen micafungina de los Ejemplos 10 A y B. La Figura 2 ilustra que la formación de impurezas individuales para las composiciones farmacéuticas de los Ejemplos A y B típicamente también fue significativamente menor o, en el peor de los casos, aproximadamente la misma en relación con las composiciones comparables que comprenden MYCAMINE®. En la Tabla II, a continuación, se muestran los datos experimentales utilizados para generar las Figuras 1 y 2.

TABLA II				
	Ejemplo A	Ejemplo B	Ejemplo comparativo A	Ejemplo comparativo B
Imp 1	0,01	0,00	0,00	0,00
Imp 2	0,17	0,17	0,32	0,34
Imp 2A	0,00	0,00	0,06	0,07
Imp 3	0,03	0,03	0,67	0,67
Imp 4A	0,22	0,25	0,60	0,64
Imp 4B	0,08	0,10	0,08	0,11
Imp 4C	0,03	0,05	0,08	0,11
Imp 4D	0,03	0,04	0,05	0,08
Imp 5	0,01	0,00	0,09	0,11
Imp 5A	0,02	0,02	0,03	0,12
Imp 6	0,00	0,03	0,09	0,10
Impurezas totales, mol. % de área	0,57	0,67	2,06	2,23

15

Este ejemplo demuestra que las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración parenteral que comprende la micafungina de acuerdo con la invención son sorprendentemente estables, ya que se observa una formación significativamente menor de impurezas, particularmente en relación con las composiciones comparables que comprenden MYCAMINE®. De hecho, se observaron tres veces más impurezas en las composiciones comparables en relación con las 20 composiciones adecuadas para la administración parenteral que comprenden micafungina de acuerdo con la invención.

#### EJEMPLO 2: COMPARACIÓN DE ESTABILIDAD CON CANCIDAS®

Se realizó un estudio de estabilidad sobre composiciones farmacéuticas acuosas aptas para administración parenteral 25 que comprenden micafungina de acuerdo con la invención y composiciones comparativas que comprenden CANCIDAS® (acetato de caspofungina) mediante la medición de la concentración de agente activo en las diversas muestras. Específicamente, las concentraciones de agentes activos de las Composiciones de ejemplo A y B que comprenden 1,0 mg/mL de micafungina sódica en disolución salina al 0,9 % (p/v) o dextrosa al 5 % (p/v), respectivamente, y amortiguadas con 10 mM de disolución amortiguadora de citrato, y las Composiciones comparativas de ejemplo C y D que comprenden 30 1,0 mg/mL de acetato de caspofungina (CANCIDAS®) en 0,9 % (p/v) de disolución salina o 5 % (p/v) de dextrosa, respectivamente, también amortiguadas con 10 mM de disolución amortiguadora de citrato, se midieron en varios puntos de tiempo. Como se mencionó anteriormente, tanto micafungina como caspofungina son equinocandinas que comparten características estructurales y funcionales. Las formulaciones para la Composición de ejemplo A, Composición de ejemplo B, que no es de acuerdo con la presente invención, y Composiciones de ejemplo comparativas C y D se proporcionan en 35 la Tabla III, a continuación.

TABLA III				
Componente	Ejemplo A	Ejemplo B	Ejemplo comparativo C	Ejemplo comparativo D
Agente activo	1,0 mg/mL de micafungina	1,0 mg/mL de micafungina	1,0 mg/mL de acetato de caspofungina (CANCIDAS®)	1,0 mg/mL de acetato de caspofungina (CANCIDAS®)

TABLA III

Componente	Ejemplo A	Ejemplo B	Ejemplo comparativo C	Ejemplo comparativo D
	sódica	sódica	diluido)	diluido)
<b>Amortiguador</b>	Citrato 10 mM	Citrato 10 mM	Citrato 10 mM	Citrato 10 mM
<b>pH</b>	4,78	4,76	4,78	4,78
<b>Excipiente</b>	Ninguno	Ninguno	0,78 mg/mL de sacarosa y 0,52 mg/mL de manitol (CANCIDAS® diluido)	0,78 mg/mL de sacarosa y 0,52 mg/mL de manitol (CANCIDAS® diluido)
<b>Agente de ajuste de tonicidad</b>	9 mg/mL de disolución salina	50 mg/mL de dextrosa	9 mg/mL de disolución salina	50 mg/mL de dextrosa

Las Composiciones de ejemplo A y B y las Composiciones de ejemplo comparativas C y D se acondicionaron a 25 °C durante ocho días, con muestras tomadas a 0, 2 días y 8 días. La concentración de los agentes activos en las Composiciones de ejemplo A y B se midió utilizando el método de cromatografía líquida de alta resolución descrito en el Ejemplo 1. Las concentraciones de los agentes activos en los Ejemplos comparativos C y D se midieron utilizando otro método de HPLC similar adaptado para medir las impurezas en muestras que contenían acetato de caspofungina. Como se muestra en la Tabla IV a continuación, los valores de concentración se midieron en las Composiciones de ejemplo A y B y en los Ejemplos comparativos C y D que comprenden CANCIDAS®.

5

10 Este ejemplo demuestra que las composiciones farmacéuticas aptas para la administración parenteral que comprenden micafungina de acuerdo con la invención son sorprendentemente estables, particularmente en relación con las composiciones comparables que comprenden CANCIDAS®, en las que se observó una degradación inaceptable del agente activo de caspofungina.

TABLA IV

Días	0	2	8
Ejemplo A, % de la concentración inicial de agente activo	100	100,18	99,72
Ejemplo B, % de la concentración inicial de agente activo	100	100,09	99,45
Ejemplo comparativo C, % de la concentración inicial de agente activo	100	75,39	57,40
Ejemplo comparativo D, % de la concentración inicial de agente activo	100	88,33	73,33

15

### EJEMPLO 3: ESTUDIO DE DISOLUCIÓN AMORTIGUADORA

20 Se prepararon formulaciones de 1,0 mg/mL de micafungina sódica y se usan para llenar recipientes Galaxy (rellenos a 40 mL) o viales (rellenos a 2,5 mL) a pH 5,0. La disolución amortiguadora y el agente de ajuste de tonicidad fueron variados como se muestra en la Tabla V, a continuación. Las Composiciones de ejemplo E, G, H e I en la Tabla V a continuación son ejemplos comparativos y no forman parte de la invención.

TABLA V

Ejemplo	Agente de ajuste de tonicidad	Amortiguador	Cono [mM]
E	50 mg/mL de dextrosa	Citrato	10
F	9 mg/mL de disolución salina	Citrato	10
G	50 mg/mL de dextrosa	Acetato	10
H	50 mg/mL de dextrosa	Cistina/Citrato	10
I	50 mg/mL de dextrosa	Ácido ascórbico	10

25

14 días, con muestras tomadas al tiempo 0, 3 días, 7 días y 14 días. Las impurezas en las diversas muestras fueron monitoreadas usando el método HPLC descrito en el Ejemplo 1. Se encontró de forma inesperada que las disoluciones amortiguadoras que comprenden ácido ascórbico tuvieron un desempeño deficiente en relación con otras disoluciones amortiguadoras, como se muestra en la Tabla VI, a continuación. De hecho, a los 14 días, se formaron impurezas en cantidades más de dos veces superiores en la formulación de ejemplo que comprendía ácido ascórbico en relación con las demás disoluciones amortiguadoras probadas.

TABLA VI

Ejemplo	Impurezas totales, % de área			
	0 días	3 días	7 días	14 días
E, vial	0,73	0,96	1,15	N/A
F, vial	0,81	1,07	1,15	N/A
G, vial	0,67	0,97	1,05s	N/A
H, vial	0,73	0,99	1,10	N/A
I, vial	0,79	1,50	1,82	N/A
E, recipiente GALAXY	0,74	0,90	1,02	1,26
Ejemplo	0 días	3 días	7 días	14 días
F, recipiente GALAXY	0,75	0,91	1,03	1,25
G, recipiente GALAXY	0,74	0,94	1,09	1,38
H, recipiente GALAXY	0,75	0,92	1,08	1,29
I, recipiente GALAXY	0,85	1,48	1,95	2,64

Este ejemplo demuestra que las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración parenteral que comprenden micafungina de acuerdo con la invención son significativamente más estables cuando se utilizan disoluciones amortiguadoras que comprenden citrato y/o acetato, particularmente en relación con composiciones comparables que comprenden disoluciones amortiguadoras de ácido ascórbico.

#### EJEMPLO 4: FORMACIÓN DE IMPUREZAS EN COMPOSICIONES DE CONCENTRADO Y LISTAS PARA USAR

10 La formación de impurezas se analizó en composiciones farmacéuticas acuosas listas para usar adecuadas para la administración parenteral que comprenden micafungina de acuerdo con la invención y los concentrados mediante el método de cromatografía líquida de alta resolución descrito en el Ejemplo 1. Específicamente, se midieron las impurezas que se formaron en las Composiciones de ejemplo J y K que comprenden 10 mg/mL de micafungina sódica en disolución salina al 0,9 % (p/v) y amortiguadas con 25 mM de disolución amortiguadora de citrato y 100 mM de disolución amortiguadora de citrato, respectivamente, y en la Composición de ejemplo L, que comprende 1,0 mg/mL de micafungina sódica en disolución salina al 0,9 % (p/v) y amortiguada con 10 mM de disolución amortiguadora de citrato. Las Composiciones de ejemplo J y K se acondicionaron en viales. La Composición de ejemplo L se acondicionó (y se probó por separado) tanto en un vial como en un recipiente GALAXY. Las formulaciones para las Composiciones de ejemplo J y K, que no son de acuerdo con la presente invención, y la Composición de ejemplo L se proporcionan en la Tabla VII, a continuación.

TABLA VII

Componente	Ejemplo J	Ejemplo K	Ejemplo L
Agente activo	10 mg/mL de micafungina sódica	10 mg/mL de micafungina sódica	1,0 mg/mL de micafungina sódica
Amortiguador	Citrato 25 mM	Citrato 100 mM	Citrato 10 mM
pH	4,8	4,82	4,81 (GALAXY) 4,83 (vial)
Agente de ajuste de tonicidad	9 mg/mL de disolución salina	9 mg/mL de disolución salina	9 mg/mL de disolución salina

25 Las Composiciones de ejemplo J y K se acondicionaron a 5 °C durante 64 semanas, con muestras tomadas al tiempo 0, a las 12 semanas, a las 24 semanas, a las 39 semanas y a las 64 semanas. Las impurezas en las muestras de concentrado se determinaron utilizando el método HPLC descrito en el Ejemplo 1 y se muestran en la Tabla VIII, a continuación.

TABLA VIII

	Tiempo 0 (impurezas totales, % de área)	12 semanas (impurezas totales, % de área)	24 semanas (impurezas totales, % de área)	39 semanas (impurezas totales, % de área)	64 semanas (impurezas totales, % de área)
Composición J	0,39	0,50	0,56	0,64	0,71
Composición K	0,38	0,54	0,60	0,65	0,73

La Composición L se empaquetó en un recipiente GALAXY y en un vial, se congeló durante la noche (-20 °C) y luego se acondicionó a 5 °C durante 48 semanas, con muestras tomadas al tiempo 0, 14 semanas, 24 semanas, 36 semanas y 48 semanas. Las impurezas en las muestras se determinaron utilizando el método HPLC descrito en el Ejemplo 1 y se muestran en la Tabla IX, a continuación.

TABLA IX

	Tiempo 0 (impurezas totales, % de área)	14 semanas (impurezas totales, % de área)	24 semanas (impurezas totales, % de área)	36 semanas (impurezas totales, % de área)	48 semanas (impurezas totales, % de área)
Composición L (GALAXY)	0,33	0,47	0,46	0,62	0,68
Composición L (vial)	0,31	0,48	0,47	0,64	No probado

Como se puede ver en las Tablas VIII y IX anteriores, las muestras concentradas y listas para usar contenían menos del 1,0 % de área de impurezas totales después de almacenarse a 5 °C durante 64 semanas y 48 semanas, respectivamente.

10

Las Composiciones de ejemplo J, K y L también se acondicionaron a 25 °C durante 4 semanas, con muestras tomadas al tiempo 0 y a las 4 semanas. Las impurezas en las muestras se determinaron utilizando el método HPLC descrito en el Ejemplo 1 y se muestran en la Tabla X, a continuación.

TABLA X

	Tiempo 0 (impurezas totales, % de área)	4 semanas (impurezas totales, % de área)
Composición J	0,39	0,96
Composición K	0,38	0,98
Composición L (GALAXY)	0,33	1,02
Composición L (vial)	0,31	1,01

15

Como se puede ver en la Tabla X anterior, tanto las muestras concentradas como las listas para usar contenían menos del 1,0 % de área de impurezas totales después de ser almacenadas durante 4 semanas a 25 °C.

20

La Composición L (empaquetada tanto en un recipiente GALAXY como en un vial de vidrio) también se acondicionó a -20 °C durante 48 semanas, con muestras tomadas al tiempo 0, a las 14 semanas, a las 24 semanas, a las 36 semanas y a las 48 semanas. Las muestras se almacenaron a -20 °C hasta cada punto de tiempo, momento en el que se descongelaron y se determinaron las impurezas utilizando el método HPLC descrito en el Ejemplo 1, como se muestra en la Tabla XI, a continuación.

TABLA XI

	Tiempo 0 (impurezas totales, % de área)	14 semanas (impurezas totales, % de área)	24 semanas (impurezas totales, % de área)	36 semanas (impurezas totales, % de área)	48 semanas (impurezas totales, % de área)
Composición L (GALAXY)	0,33	0,43	0,37	0,48	0,47
Composición L	0,31	0,41	0,36	0,45	No probado

TABLA XI

	Tiempo 0 (impurezas totales, % de área)	14 semanas (impurezas totales, % de área)	24 semanas (impurezas totales, % de área)	36 semanas (impurezas totales, % de área)	48 semanas (impurezas totales, % de área)
(vial)					

Como se puede ver en la Tabla XI anterior, las muestras listas para usar contenían menos del 0,5 % de área de impurezas totales después de haber sido almacenadas durante 48 semanas a -20 °C.

5 Como se puede observar en los datos presentados en las Tablas VIII a XI, la estabilidad de las Composiciones de ejemplo de concentrado J y K fue comparable a la estabilidad de la Composición de ejemplo L tanto en el vial como en el recipiente GALAXY.

10 Este ejemplo demuestra la estabilidad potenciada de las composiciones farmacéuticas listas para usar adecuadas para la administración parenteral que comprenden micafungina de acuerdo con la invención, así como los concentrados.

#### EJEMPLO 5: ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE DISOLUCIÓN AMORTIGUADORA BAJA

15 Los cambios en el pH se midieron con el tiempo para composiciones que comprenden concentraciones variadas pero bajas de disolución amortiguadora de citrato. Se prepararon seis composiciones que comprenden 1,0 mg/mL de micafungina sódica y 9 mg/ml de disolución salina y se usaron para llenar viales de vidrio (rellenos a 10 mL) con un valor de pH entre 4,80 y 4,84. La concentración de disolución amortiguadora de citrato fue variada en estas composiciones, como se muestra en la Tabla XII, a continuación.

TABLA XII

Ejemplo	Conc [mM]
M	0
N	0,1
O	0,2
P	0,3
Q	0,4
R	0,5

20 Las Composiciones de ejemplo M, N, O, P, Q, y R se acondicionaron a temperatura ambiente durante 9 días, con mediciones de pH realizadas al tiempo 0, a los 2 días y a los 9 días. Los valores de pH para estas composiciones se muestran en la Tabla XIII, a continuación.

Tabla XIII

	Tiempo 0 (pH)	2 Días (pH)	9 Días (pH)
Composición M	4,80	6,56	6,81
Composición N	4,82	5,48	5,81
Composición O	4,82	5,24	5,34
Composición P	4,82	5,15	5,22
Composición Q	4,84	5,05	5,13
Composición R	4,83	4,97	5,14

25 Como se puede ver en la Tabla XIII, todas las composiciones, con la excepción del Compuesto M, fueron capaces de mantener el pH de las composiciones dentro de 1 unidad de pH durante 9 días a temperatura ambiente. Además, la Composición de ejemplo L (1 mg/ml de micafungina sódica, 10 mM de disolución amortiguadora, no se muestra) mantuvo sustancialmente un pH de 4,83 durante 4 semanas a temperatura ambiente.

30 Este ejemplo muestra que una concentración de disolución amortiguadora de citrato de menos de 0,1 mM no es adecuada para composiciones de micafungina listas para usar. De manera inesperada y ventajosa, las composiciones que

comprenden entre aproximadamente 0,1 mM y 0,5 mM de disolución amortiguadora de citrato fueron capaces de mantener un pH adecuado para la administración parenteral durante al menos 9 días. Estas composiciones se consideran especialmente adecuadas para las composiciones congeladas, ya que la degradación de la micafungina se minimiza a temperaturas más frías y, según los datos anteriores, se espera una estabilidad significativa después de descongelar las formulaciones congeladas. Además, las composiciones que comprenden concentraciones más altas de disolución amortiguadora (por ejemplo, la composición L y otras composiciones que tienen más de 5 mM de un agente amortiguador, por ejemplo, entre aproximadamente 5 mM y 15 mM de agente amortiguador) son sorprendentemente estables durante largos períodos de tiempo a temperatura ambiente, y se consideran especialmente útiles para el almacenamiento a temperatura ambiente a largo plazo de formulaciones listas para usar. Se han demostrado resultados similares para formulaciones concentradas que comprenden entre aproximadamente 20 mM y aproximadamente 400 mM de agente amortiguador, como se muestra en el Ejemplo 4.

#### EJEMPLO 6: ESTUDIO DEL RANGO DE PH

Se estudió el rango de pH en el que las composiciones de acuerdo con la invención son más estables. En primer lugar, las muestras de MYCAMINE® se prepararon de acuerdo con la etiqueta del producto y se almacenaron durante dos días a temperatura ambiente de acuerdo con las instrucciones de la etiqueta. En un paso de preparación aséptica, el polvo de micafungina sódica liofilizada se reconstituyó como un concentrado de 10 mg/mL (vial de 50 mg) en una disolución salina al 0,9 % en peso. Despues del almacenamiento del producto reconstituido durante 24 horas a 25 °C, se preparó una formulación diluida lista para usar diluyendo el producto reconstituido en un matraz volumétrico para proporcionar una muestra de micafungina de 1 mg/mL en un recipiente de 100 mL. La formulación lista para usar se almacenó durante 24 horas adicionales a 25 °C. Dos días (a partir del momento de la reconstitución) es el tiempo máximo permitido para que MYCAMINE® se almacene bajo estas condiciones, de acuerdo con la etiqueta del producto y como se describe en la sección de antecedentes anterior. Despues del almacenamiento durante dos días, se encontró que las muestras diluidas de MYCAMINE® contenían un 1,75 % de área de impurezas totales.

Se prepararon ocho muestras de 1 mg/ml de micafungina sódica a diferentes niveles de pH utilizando micafungina sódica y 10 mM de disolución amortiguadora de citrato. Las muestras preparadas bajo un pH de 5,0 utilizaron un agente de ajuste de tonicidad de disolución salina de 0,9 mg/ml, mientras que las preparadas por encima del pH 5,0 utilizaron un agente de ajuste de tonicidad de dextrosa de 50 mg/ml. Despues del acondicionamiento a temperatura ambiente durante 3 semanas, se midieron las impurezas, como se muestra en la Tabla XIV, a continuación.

Tabla XIV

pH	3 semanas (impurezas totales, % de área)
3,6	2,05
4,0	1,37
4,4	1,07
4,8	1,02
5,2	1,04
6,0	1,35
6,4	1,91
6,8	3,50

A partir de estos datos, el rango de pH que mantuvo un nivel de impurezas totales inferior al 1,75 %, es decir, el nivel de impurezas encontrado en el estudio de MYCAMINE® descrito anteriormente, estuvo entre aproximadamente 3,8 y aproximadamente 6,2, como se muestra en la Figura 3a.

Los datos de la Tabla XIV fueron ajustados a un polinomio, como se muestra en la Figura 3b. Con base en este polinomio, se determinaron rangos de pH adecuados para las composiciones, como se observa en la Tabla XV, a continuación. Para ser consideradas estables a las 3 semanas, las muestras no deben tener más del 5,0 % de área de impurezas totales. Más preferiblemente, las muestras tienen menos del 2,0 % de área de impurezas totales, o menos del 1,5 % de área de impurezas totales.

Tabla XV

Impurezas totales, % de área	Límite de pH inferior	Límite de pH superior
5,0	3,0	7,0
2,0	3,6	6,4

Tabla XV

Impurezas totales, % de área	Límite de pH inferior	Límite de pH superior
1,5	3,8	6,2

Este ejemplo demuestra el efecto que el pH tiene sobre los niveles de impureza de las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración parenteral que comprenden micafungina. Los límites de la ICH limitan expresamente la cantidad de impurezas en una composición farmacéutica a no más del 5 %. Por lo tanto, en particular, este ejemplo demuestra la importancia de un rango de pH de aproximadamente 3,0 a aproximadamente 7,0 y más aún un rango de pH de aproximadamente 3,6 a aproximadamente 6,4 y aproximadamente 3,8 a aproximadamente 6,2.

**REIVINDICACIONES**

1. Un recipiente sellado empaquetado que comprende una composición farmacéutica acuosa adecuada para la administración parenteral, en donde el recipiente comprende: una composición farmacéutica acuosa que comprende:

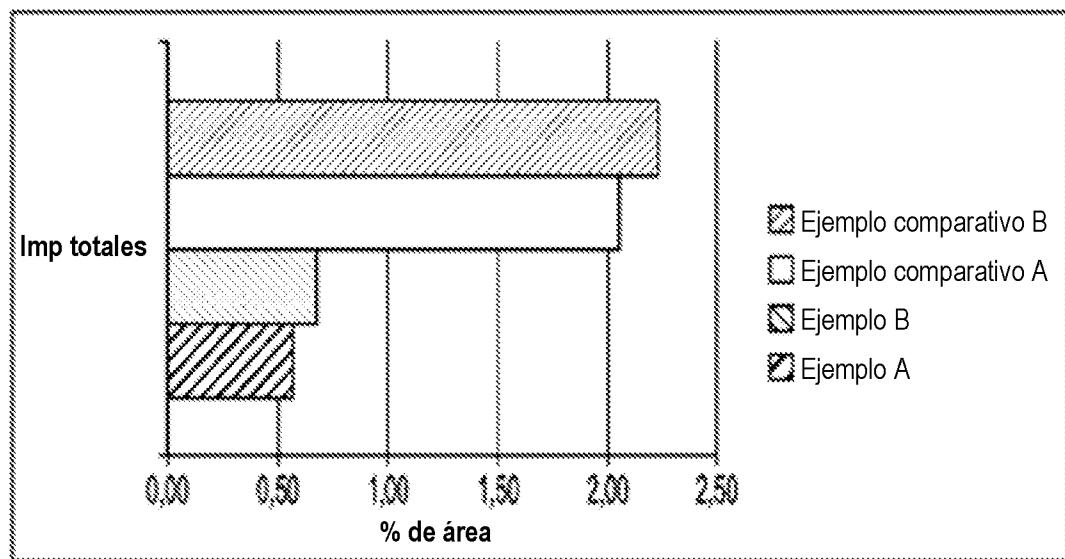
5 (i) entre 0,5 mg/mL y 2,5 mg/mL de micafungina;  
(ii) entre 1 mM y 20 mM de agente amortiguador de citrato; y  
(iii) entre 4 mg/mL y 10 mg/mL de agente de ajuste de tonicidad de cloruro de sodio, en donde el pH de la composición farmacéutica acuosa está entre 4,0 y 5,5, y la composición farmacéutica acuosa se proporciona en el recipiente sellado empaquetado, en donde la composición farmacéutica acuosa es estéril y está lista para usar.

10 2. El recipiente sellado empaquetado de conformidad con la reivindicación 1, en donde la composición comprende micafungina en una cantidad de 1 mg/ml.

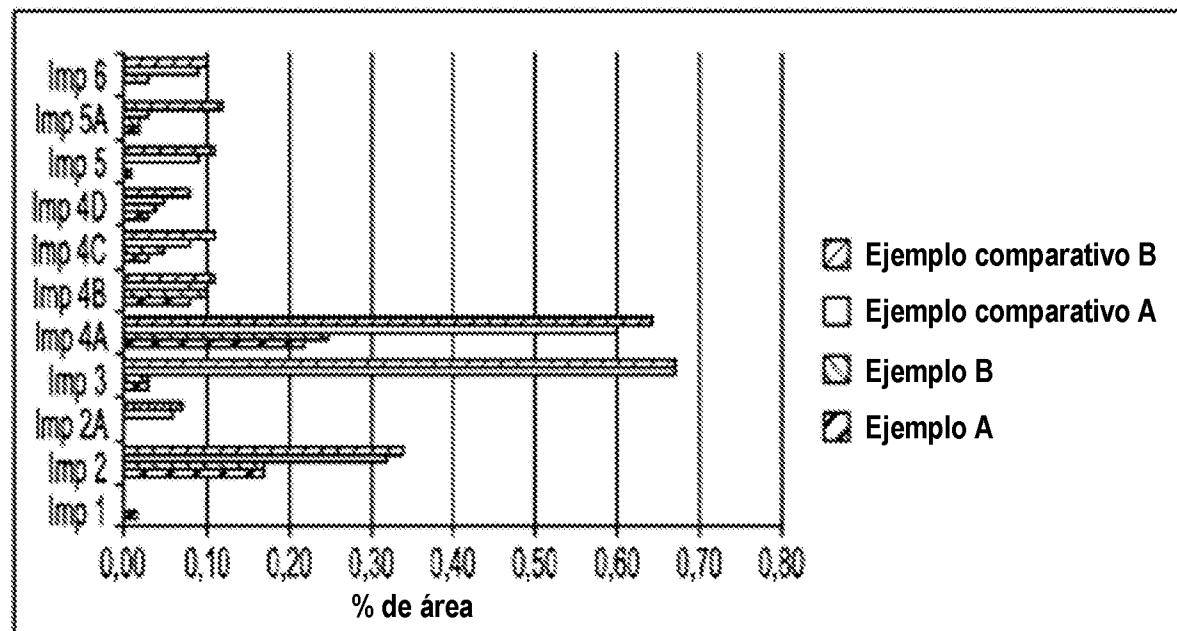
15 3. El recipiente sellado empaquetado de conformidad con la reivindicación 1 o 2, en donde la composición comprende el agente amortiguador en una cantidad entre 5 mM y 15 mM, por ejemplo, 10 mM.

20 4. El recipiente sellado empaquetado de conformidad con cualquier reivindicación anterior, en donde la composición contiene menos del 0,10 por ciento en peso de lioprotectores.

5. El recipiente sellado empaquetado de conformidad con cualquier reivindicación anterior, en donde la composición contiene menos del 0,10 por ciento en peso de lactosa y, opcionalmente, también contiene menos del 0,10 por ciento en peso de maltosa y/o sacarosa.



**FIGURA 1**



**FIGURA 2**

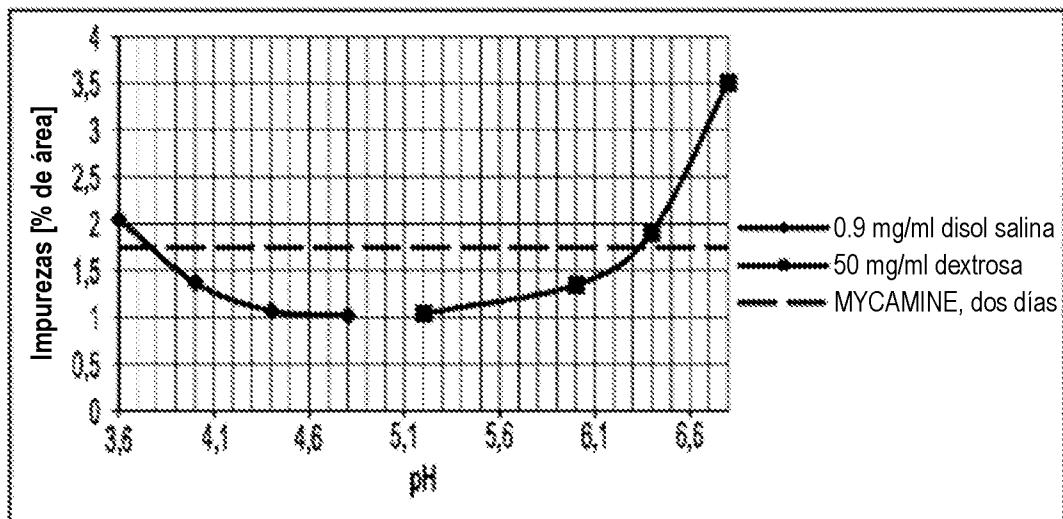


FIGURA 3a

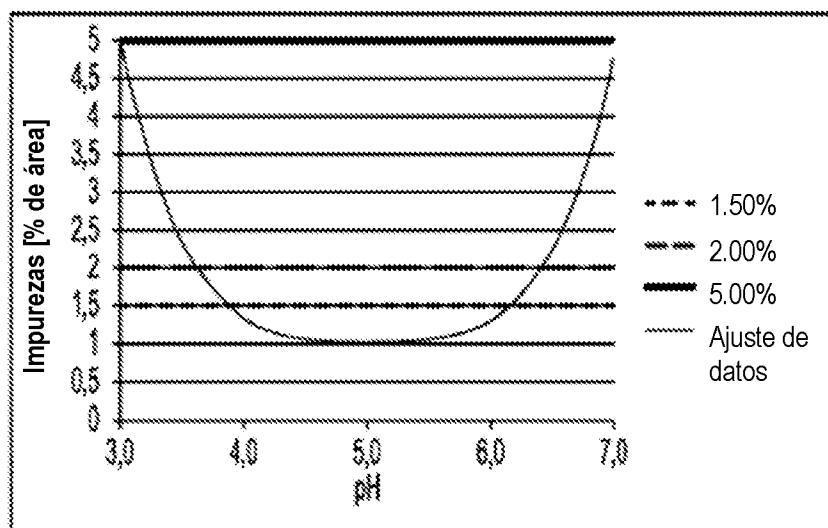


FIGURA 3b