

Q.F.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

03-88515

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO "COMPOSICION ANTIFUNGAL CON AUMENTADA BIODISPONIBILIDAD".

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL AGIK³¹/496; ADIN⁴³/653

71. SOLICITANTE SCHERING CORPORATION

DOMICILIO New Jersey, Estados Unidos de América

74. APODERADO ALVARO CORREA ORDOÑEZ

T.P. 20.281

22. BOGOTÁ, D. C. OCTUBRE 3 DE 2003

PETITORIO

000001



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



03 088515 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación: 03088515 00000000

Folios: 01

Fecha (MM/AA): 2003-10-03 17:14:29

Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NOCI 411 PRESENTACIÓN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREATIVIDADES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:

☒ X

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I.

☒ X

Capítulo II.

2

SOLICITANTE

(71)

Nombre: SCHERING CORPORATION

Dirección: 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: New Jersey, Estados Unidos de América.

Teléfono:

Fax:

E-Mail:

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avda 82 No. 10-62 Piso 6

Teléfono: 634-1500

Fax: 376-2211

E-Mail: patents.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒ X

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

79.143.366 de

Usaquén

TP 20.281

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER DOCUMENTO ANEXO

Dirección: VER DOCUMENTO ANEXO

Nacionalidad o Domicilio: VER DOCUMENTO ANEXO

5

PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US02/10093

Fecha Abril 1, 2002

Publicación Internacional No. WO 02/080678

Fecha Octubre 17, 2002

6

Título (54)

COMPOSICION ANTIFUNGAL CON AUMENTADA BIODISPONIBILIDAD.

Folios 85

7

Clasificación Internacional (51)

A01N 43/653

A61K 31/496

8

Prioridad

SI

☒ X

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Abril 3, 2001

(31) Número de Solicitud

60/281,139

9

Comprobante de pago No. 43,918

Fecha JUNIO 24 DE 2003

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

10

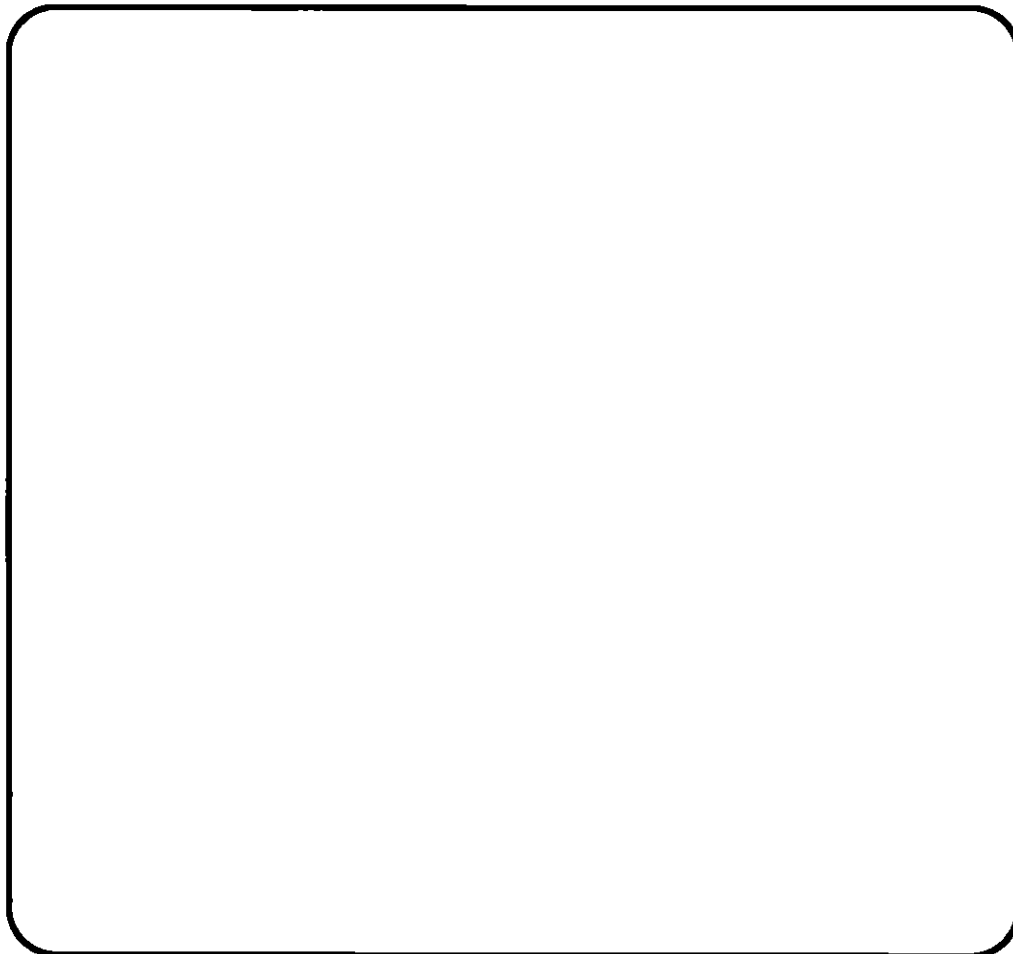
ANEXOS

000002

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☒ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros

11

FIGURA CARACTERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

FIRMA:

C.C. 79.143.366 de
Usaquén

T.P. 20.281

ANEXO - INVENTORES**PCT/US 02/ 10093****TITULO: COMPOSICION ANTIFUNGAL CON AUMENTADA
BIODISPONIBILIDAD.**

Nombre:	<u>SHARPE, Stefan</u>
Dirección:	<u>270 Fifth Street,</u> <u>Jersey City, New Jersey 07302,</u> <u>Estados Unidos de América</u>
Nacionalidad ó Domicilio:	<u>ESTADOUNIDENSE</u>

Nombre:	<u>SEQUEIRA, Joel</u>
Dirección:	<u>6 Mary Ellen Drive,</u> <u>Edison, New Jersey 08820,</u> <u>Estados Unidos de América</u>
Nacionalidad ó Domicilio:	<u>ESTADOUNIDENSE</u>

Nombre:	<u>HARRIS, David</u>
Dirección:	<u>7 Lackawanna Boulevard,</u> <u>New Providence, New Jersey 07974,</u> <u>Estados Unidos de América</u>
Nacionalidad ó Domicilio:	<u>BRITANICO</u>

Nombre:	<u>MAHASHABDE, Shashank</u>
Dirección:	<u>13 Village Road,</u> <u>Kendall Park, New Jersey 08824,</u> <u>Estados Unidos de América</u>
Nacionalidad ó Domicilio:	<u>ESTADOUNIDENSE</u>

000004

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 02000515 00000000
Fecha (MM): 2003-10-03 17:14:29
Trámite : 011 PCI-PATENT 379 FASE NOL1 411 PRESENT
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 01

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 43,919
FECHA : JUNIO 24 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
JULIAN ANDRES VARGAS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	13228244	24/06/2003	18,050,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	\$ 400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

RAISBECK, LARA, RODRÍGUEZ & RUEDA
Miembros de la Firma
BAKER & MCKENZIE

Avenida 82 No. 10-82, 6° Piso
Teléfono: (57-1) 634-1500
Bogotá, D.C. COLOMBIA
www.bakernet.com
office.bogota@bakernet.com

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Ref.:

Solicitud de Patente de Invención
Titulada: "COMPOSICION ANTIFUNGAL CON
AUMENTADA BIODISPONIBILIDAD".
Solicitante: SCHERING CORPORATION

SUSTITUCIÓN DE PODER

CARLOS R. OLARTE, mayor y vecino de Bogotá. D.C., identificado como aparece al pie de mi firma, actuando en mi carácter de apoderado de la sociedad de la referencia, respetuosamente me permito manifestar que **SUSTITUYO** el poder a mi conferido por la mencionada sociedad en el doctor **ALVARO CORREA ORDOÑEZ**, identificado con la Cédula de Ciudadanía número 79.143.366 de Usaquén y con la Tarjeta Profesional número 20.281, para que sea él quien en adelante, asuma el trámite de la presente solicitud.

El apoderado sustituto queda con las mismas facultades del principal.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T. P. No. 74.295 del Consejo Superior de la Judicatura

**DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO
Y PRESENTACION PERSONAL**

Ante el Notario Once del Circulo de Santafé de
Bogotá, compareció

Quién exhibió la C.C. No. 1.278.762.217
expedida en T.P. 84265

y declaró que la firma y huella que aparecen en
el presente memorial son suyas y que el conte-
nido del mismo es cierto.

Memorial dirigido a INTERESADO

Santafé de Bogotá, D.C.

25 SET 2013

Firma del Interesante

HUELLA

Autorizó la anterior Diligencia

NOTARIO ONCE DEL CIRCULO DE SANTAFÉ DE BOGOTÁ

REPUBLICA DE COLOMBIA
NOTARIA 11 DEL CIRCULO DE
BOGOTÁ, D. C.

XIMEN BAUTISTA NAVARRO
NOTARIA ONCE (E)

POD-01500

(A)

PODER

La abajo firmada, SCHERING CORPORATION, domiciliada en 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, Nueva Jersey 07033-0530, Estados Unidos de América, declara por el presente otorgar a CARLOS REINALDO OLARTE poder especial, amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de: Patentes de Invención, Patentes de modelo de utilidad, fusiones, cambios de nombre, cesiones, presentación y trámite de oposiciones, cambios de dirección, a cuyo efecto lo faculta para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede al expresado mandatario poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándole así mismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en Kenilworth, Nueva Jersey, Estados Unidos de América, a los 25 días del mes de enero de 2001.

(Fdo.) James R. Nelson
Vicepresidente

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 25 días del mes de enero de 2001, la suscrita Notario

DA FE

*Patente
10 ene 2001*

PODERE DE SCHERING CORPORATION
OTORGADO A CARLOS REINALDO OLARTE
25 SET 2001

1. Que James R. Nelson, mayor y domiciliado en 14 Essex Road, Scotch Plains, Nueva Jersey 07076, E.U.A., suscribió de su puño y letra el documento que antecede:
2. Que conozco al otorgante y que ésta tiene capacidad legal para el otorgamiento.
3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de Vicepresidente de la persona jurídica Schering Corporation.
4. Que la persona jurídica Schering Corporation, con sede en 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, Nueva Jersey, 07033-0530, Estados Unidos de América, está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.
6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

Certificado de Constitución, según ha sido modificado, fechado el 4 de abril de 1996

Certificado de Constitución Actualizado, registrado el 16 de junio de 1997

(Fdo.) Marguerite La Corte

Notario Público de Nueva Jersey

MI comisión expira el 7 de octubre de 2003

(Sello notarial
en relieve)



APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

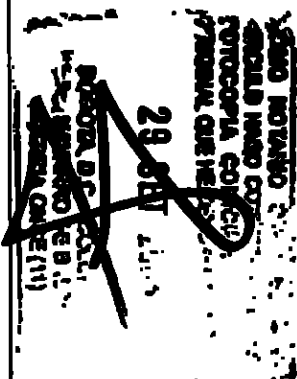
1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por: Marguerite La Corte
3. actuando en calidad de: Notario Público de Nueva Jersey
4. lleva el sello de: Marguerite La Corte, Notario

CERTIFICADO

5. en Trenton, Nueva Jersey
6. el día 30 de enero de 2001
7. por: Roland M. Machold, Tesorero de Nueva Jersey
8. No. A127192
9. Sello/Estampilla
10. Firma

(Sello del Estado
de Nueva Jersey)

(Fdo.) Roland M. Machold



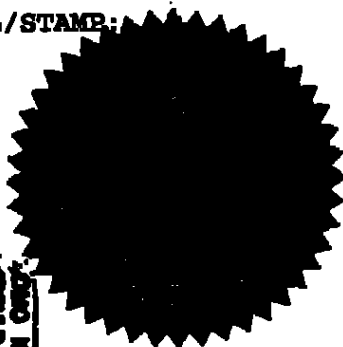
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MARGUERITE LA CORTE
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MARGUERITE LA CORTE, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 30TH DAY OF JANUARY 2001
7. BY: Roland M Machold, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A127192
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Roland M Machold

NOTARY PUBLIC
MARGUERITE LA CORTE
TRENTON, NEW JERSEY
JAN 30 2001

122. HARRIS

RAIBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA
MIEMBROS DE LA FIRMA
BAKER & MCKENZIE

CALLE 38 No. 7-25, Piso 4
Teléfono: (57-1) 332-2600
BOGOTÁ, D.C. COLOMBIA
WWW.BAKERINFO.COM
OFFICE.BOGOTA@BAKERINFO.COM

POWER OF ATTORNEY

The undersigned,

SCHERING CORPORATION

Located in
2000 Galloping Hill Road
Kenilworth, New Jersey
07033-0530,
United States of America.
Declares that it hereby grants to

CARLOS REINALDO OLARTE

A full and sufficient power of attorney to apply to the
proper national officers and authorities for the issue of:

Patents of Invention, Patents for Utility Models,
mergers, changes of name, assignments, filing and
prosecution of oppositions, changes of address

To which and it empowers them to take all steps
necessary before said authorities for the objects stated,
to file petitions, prepare descriptions, make protests,
declarations, appeals and objections, pay imposts,
apply for certifications, receive documents and
securities, abandon applications and collect refunds.
To the said mandatories sufficient power is granted
hereby to receive notifications for and on behalf of the
Company, to confer powers on those who are to
represent the company judicially and extrajudicially, to
answer in court in the matter of all claims and demands
that may be presented in connection with the patents,
and to do everything that may be required, before
administrative or judicial officers of any class giving
them likewise power to substitute these presents and
revoke such substitutions if necessary.

Done and subscribed in
Kenilworth, New Jersey
United States of America

On the 25th day of January

20 01


James R. Nelson,
Vice President

PODER

La abajo firmante,

SCHERING CORPORATION

domiciliada en
2000 Galloping Hill Road
Kenilworth, New Jersey
07033-0530,
Estados Unidos de América.
declara por el presente otorgar a

CARLOS REINALDO OLARTE

poder especial amplio y bastante para recibir de las
oficinas y autoridades nacionales que corresponden, la
obtención de:

Patentes de Invencción, Patentes de Modelo de
Utilidad, fusiones, cambios de nombre, cesiones,
presentación y trámite de oposiciones, cambios de
dirección

a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas
autoridades, todos los pasos necesarios al objeto
indicado, elevar solicitudes, formular descripciones,
protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos,
oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir
documentos y valores, desahir y percibir. Se concede a
los expresados mandatarios poder bastante para
recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar
poderes a quienes vayan a representar a la compañía
judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a
todas las reclamaciones o demandas que por motivo
de las patentes se presentaron y hacer cuanto fuere
necesario, ante las autoridades administrativas o
judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo
facultad para sustituir el presente y en caso necesario
revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en
Kenilworth, New Jersey
Estados Unidos de América

A los días del mes de

20

RAIBECK, LARA, RODRIGUEZ & FLEDA
MIEMBROS DE LA FIRMA
BAKER & MCKENZIE

CALLE 35 No. 7-25, Piso 4
Teléfono: (57-1) 332-2600
BOGOTÁ, D.C. COLOMBIA
WWW.BAKERINFO.COM
OFFICE.BOGOTA@BAKERINFO.COM

NOTARIAL CERTIFICATION

On this **25th** day of **JANUARY**

20 **01**, the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That
James R. Nelson

of legal age and domiciled in
14 Essex Road
Scotch Plains, New Jersey 07076, U.S.A.
set his hand on the foregoing document.

2. That the grantor is to me personally known and that he/she has legal capacity to execute the instrument.
Vice President

3. That the grantor has executed the foregoing document as

of the juridical person

SCHERING CORPORATION

4. That the juridical person
SCHERING CORPORATION

having its home office in
2000 Galloping Hill Road
Kenilworth, New Jersey
07033-0530,
United States of America.

is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate

and the grantor has in fact he referred to authority and that his/her position is legal.

I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purposes exhibited to me and which I mention specifically, together with their dates and their origin or source:

Certificate of Incorporation, as amended, dated April 4, 1996
Certificate of Restated Incorporation, filed June 16, 1997

Marguerite La Corte
Marguerite La Corte
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires October 7, 2003

CERTIFICACION NOTARIAL

A los **25** días del mes de

de 20 **01**, el suscrito Notario

DA FE

1. Que

mayor y domiciliado en

Suscribió de su puño y letra el documento que antecede.

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

de la persona jurídica

4. Que la persona jurídica

con sede en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. Que el otorgante tiene fehacientemente la representación que ostenta, y que ésta es legítima.

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono expresamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

El Notario Público

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
17 October 2002 (17.10.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/080678 A1

(51) International Patent Classification⁷: A01N 43/653,
25/04, A61K 31/496, 9/14 // (A01N 43/653, 25/04)

Lackawanna Boulevard, New Providence, NJ 07974 (US).
MAHASHABDE, Shashank [US/US]; 13 Village Road,
Kendall Park, NJ 08824 (US).

(21) International Application Number: PCT/US02/10093

(22) International Filing Date: 1 April 2002 (01.04.2002)

(74) Agent: HOFFMAN, Thomas, D.; Schering Corporation,
Patent Department, K-6-1 1990, 2000 Galloping Hill Road,
Kenilworth, NJ 07033-0530 (US).

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/281,139 3 April 2001 (03.04.2001) US

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GR, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LU, LV,
MA, MD, MG, MK, MN, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT,
RO, RU, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM.

(71) Applicant (*for all designated States except US*): SCHER-
ING CORPORATION [US/US]; 2000 Galloping Hill
Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 (US).

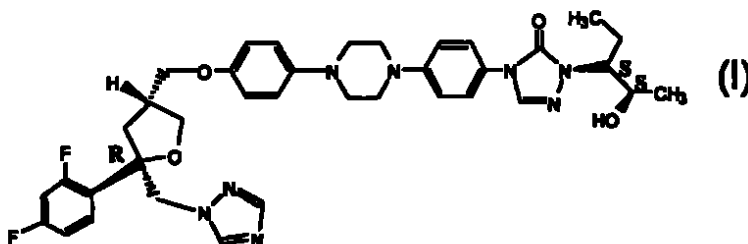
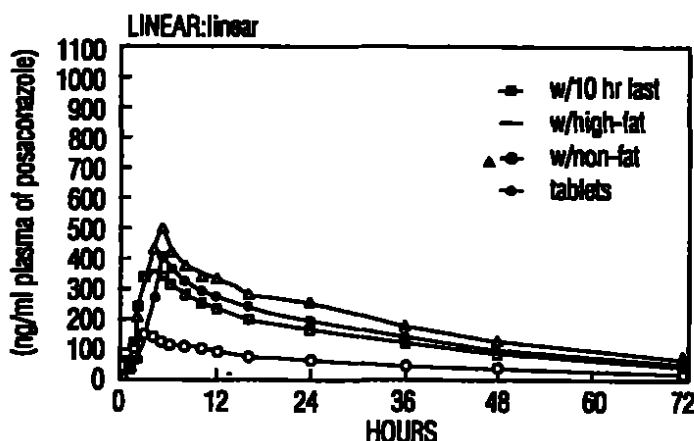
(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Borussian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): SHARPE, Ste-
fan [US/US]; 270 Fifth Street, Jersey City, NJ 07302
(US). SEQUEIRA, Joel [US/US]; 6 Mary Ellen Drive,
Edison, NJ 08820 (US). HARRIS, David [GB/US]; 7

[Continued on next page]

(54) Title: ANTIFUNGAL COMPOSITION WITH ENHANCED BIOAVAILABILITY



(57) Abstract: A liquid suspension comprising an antifungally effective amount of the micronized compound represented by the chemical structural formula (I) at least one thickening agent, a non-ionic surfactant, and a pharmaceutically acceptable liquid carrier is disclosed.



Declaration under Rule 4.17:

— *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(III)) for all designations*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

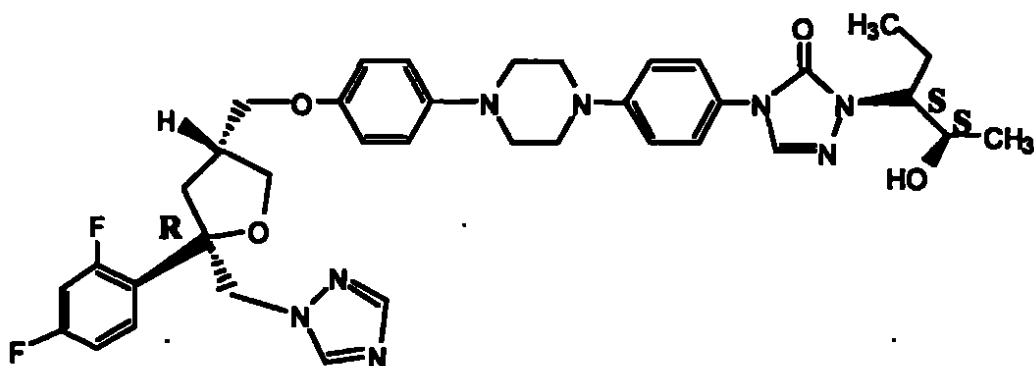
Published:

— *with international search report*

ANTIFUNGAL COMPOSITION WITH ENHANCED BIOAVAILABILITY

BACKGROUND OF THE INVENTION

This invention relates to stable, liquid suspensions containing an antifungally effective amount of the micronized compound represented by the chemical structural formula I:



at least one thickening agent, a non-ionic surfactant, and a pharmaceutically acceptable liquid carrier, and methods of using the suspensions to treat or prevent fungal infections

10 U.S. Patent No. 5,661,151 discloses the compound of formula I and its potent antifungal activity against a broad range of fungi such as *Aspergillus*, *Candida*, *Cryptococcus*, *Fusarium*, and other opportunistic fungi.

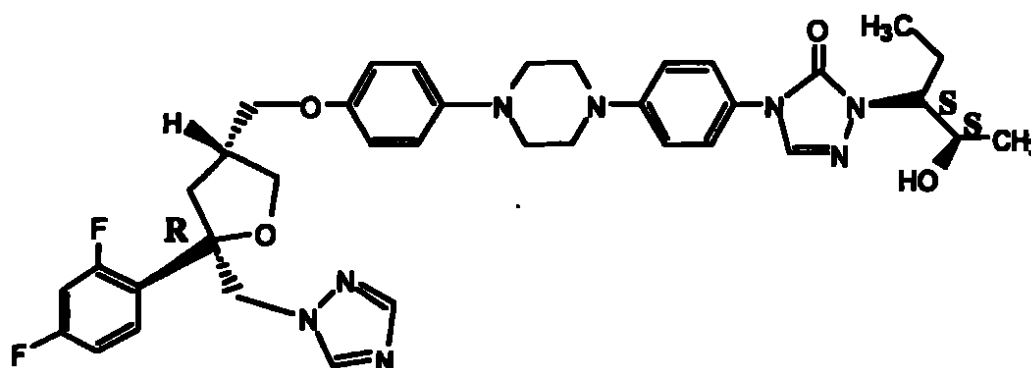
U.S. Patent Nos. 5,834,472 and 5,846,971, disclose oral pharmaceutical capsule compositions of the compound of structural formula I coated onto inert
15 beads together with a binder. However, the compound of structural formula I is highly lipophilic, and has an extremely low water solubility. Thus, aqueous compositions of the compound of structural formula I were found to have reduced

anti-fungal activity and/or bioavailability, presumably due to the extremely low water solubility of the compound. Accordingly, a need exists for an oral pharmaceutical composition of the compound of structural formula I that has enhanced bioavailability and improved stability characteristics

5

SUMMARY OF THE INVENTION

We have found pharmaceutical compositions, in the form of liquid suspension, suitable for oral administration comprising micronized particles of posaconazole, the compound having the chemical structural formula I

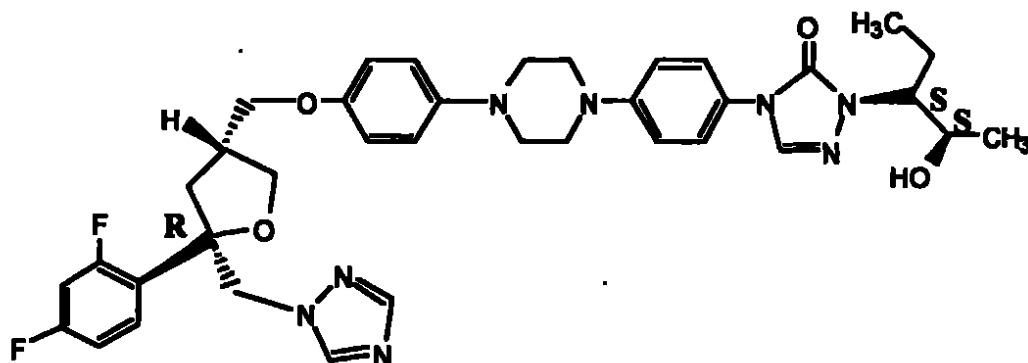


10 at least one thickening agent, a non-ionic surfactant, and a pharmaceutically acceptable liquid carrier that provides significant advantages over the prior art.

Advantages of the liquid suspensions of the present invention include improved homogeneity of the suspension and ease of dispersibility of the suspension. The solids that settle in the liquid suspension of the present invention
 15 do not form a solid cake that is difficult to re-disperse. There is virtually no sedimentation of the solids in the unreconstituted liquid suspension of this invention for a period of at least three days. This surprising feature ensures that a patient having a fungal infection taking the liquid suspensions of the present invention will receive an antifungally effective amount of posaconazole. The liquid suspensions

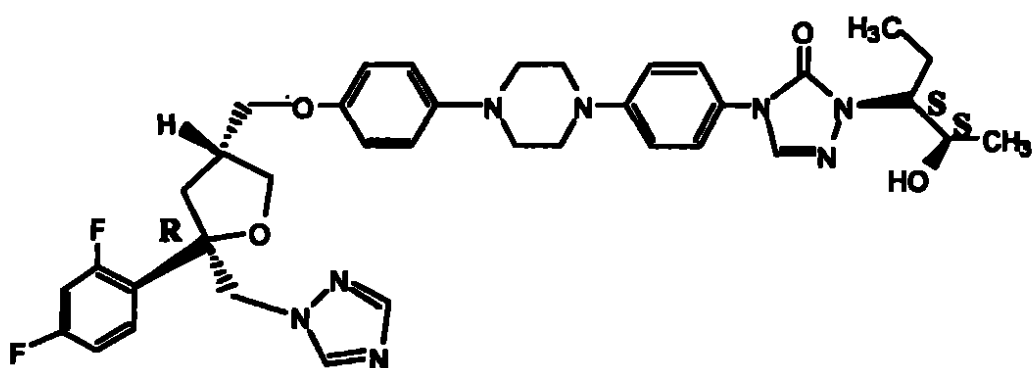
of the present invention have a longer shelf life. Additionally, the liquid suspension, upon reconstitution, provide substantially the same antifungally effective amount posaconazole as the initially prepared suspension. These features of the liquid suspensions of the present invention provide benefits to pharmacies, pharmacists, 5 doctors and patients having fungal infections.

Accordingly, the present invention provides a liquid suspension comprising micronized posaconazole, having the chemical structural formula I:



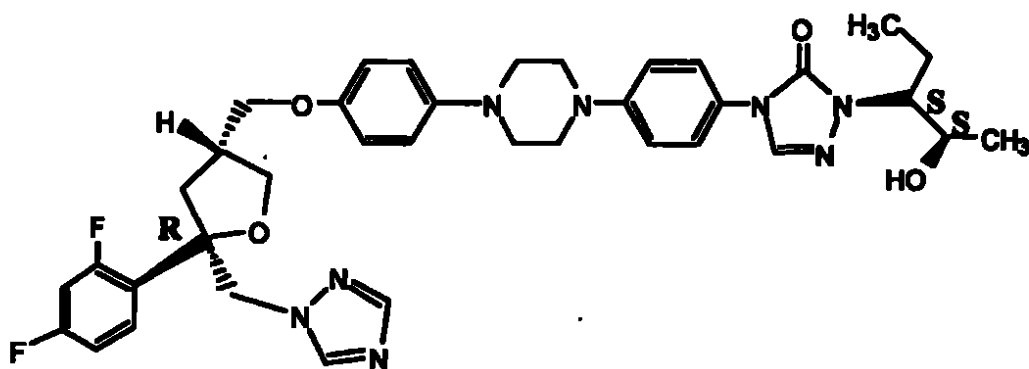
10 at least one thickening agent, a non-ionic surfactant, and a pharmaceutically acceptable liquid carrier.

This invention also provides a liquid suspension comprising an antifungally effective amount of micronized posaconazole having the chemical structural 15 formula I:



an effective amount of at least one thickening agent, an amount of a buffer system effective to maintain the pH of the system in the range of about 4.0 to about 6.0, an effective amount of a non-ionic surfactant, and a pharmaceutically acceptable liquid carrier.

This invention further provides a liquid suspension comprising an antifungally effective amount of micronized posaconazole having the chemical structural formula I:



wherein the micronized compound has a mean particle size in the range of about 1200 nm to about 1600 nm, an effective amount of polyoxyethylene derivatives of

sorbitan esters of saturated or unsaturated C₁₂ to C₁₈ acids, an effective amount of a buffer system sufficient to maintain a pH in the range of about 4.0 to about 6.0, an effective amount of a combination of two thickening agents, wherein one is a liquid sugar, and a pharmaceutically acceptable liquid carrier.

5

BRIEF DESCRIPTION OF THE FIGURES

Figures 1 & 2 graphically display the mean plasma concentration time profiles of posaconazole tablets and of the liquid suspension of Example 1 of the present invention. Figure 1 is a linear:linear graphic profile of the plasma concentration (ng/ml) of the compound of formula I versus time (hours) after administration of the following four Treatments A- D: a single of 2 x 100 mg of the compound of formula I in the tablet co-precipitate formulation of U.S. Patent No. 5,834,472 with a standardized high-fat breakfast- Treatment D and. symbol --; a 200 mg of the compound of formula I in the oral suspension of this invention (5 ml) following a 10-hr. fast -Treatment A and. symbol -0-; a 200 mg of the compound of formula I in the oral suspension of this invention (5 ml) with a standardized high-fat breakfast- Treatment B and. symbol - - ; and a 200 mg of the compound of formula I in the oral suspension of this invention (5 ml) with a standardized non-fat breakfast- Treatment C and. symbol- - .

Figure 2 is a log :linear graphic profile of the plasma concentration (ng/ml) of the compound of formula I versus time in hours for the data presented in Figure 1.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention provides a stable suspension of micronized particles of the antifungal compound posaconazole in a pharmaceutically acceptable liquid

carrier. The suspension of the present invention is stable to settling without sedimentation when stored undisturbed for more than three days at 25°C. (See Table 1 below).

Table 2 below shows that the liquid suspension formulations of this invention
5 are stable in that the concentration of posaconazole in the suspension is substantially the same ($\pm 2\%$) compared to the initial concentration (as measured by HPLC) for periods of up to 12 months.

We have also found that the stable suspension of the present invention has a remarkably higher (23-36% increase) bioavailability compared to an optimized
10 oral tablet of micronized particles of posaconazole when each is administered to subjects concurrently with a high fat breakfast. See Tables 3 and 4 and Figures 1 & 2

One aspect of the present invention is to provide a pharmaceutical composition that contains micronized particles of posaconazole in combination with
15 a non-ionic surfactant, such as a sorbitan ester and at least one thickening agent, preferably a combination of xanthan gum and a liquid sugar, that are easily dispersible in a pharmaceutically acceptable liquid carrier such as purified water. The pharmaceutical composition provides a stabilized suspension that does not settle for at least three days, thus ensuring that patients will get an effective dose of
20 posaconazole. Another feature of the stabilized suspension of the present invention is that it is useful in treating patients with HIV-1 infections with oral thrush without posaconazole precipitating out of solution. Another aspect of the present

invention is that the suspension of the present invention avoids formation of solid cakes which are difficult to disperse.

The compound of formula I used in the suspensions of the present invention is available from Schering Corporation, Kenilworth, New Jersey , and has been
5 prepared according to Examples 24 and 32 of U.S. Patent No. 5,661,151 and WO 95/17407.

Micron-sized particles of posaconazole preferably have a mean particle size range of about 1000 nanometers (nm) to about 1800 nm, preferably about 1200 nm to about 1600 nm, and most preferably about 1400 nm. This particle size can be
10 obtained either by the final step during the manufacture of the antifungal compound of formula I or by the use of conventional micronizing techniques after the conventional crystallization procedure(s).

The preferred micronizing technique that is employed to micronize the posaconazole to the desired mean particle size range is microfluidization.

15 Microfluidization is an alternative to traditional homogenization that utilizes the collision of two product streams at high pressures to produce a much more uniform particle size distribution (according to Microfluidics International Co.) and smaller average particle size of about 1200 nm to 1600 nm. The process and equipment used in microfluidization are described in U.S. Pat. No. 4,533,254.

20 The micronized posaconazole of the present invention may also be present in crystalline form. It is preferably substantially chemically and optically pure, and it contains less than about 10 % of its optical isomers, enantiomers or other diastereomers. It may be 99% of the optically pure the levorotatory or

dextrarotatory isomer. This optically pure compound of chemical structure I should avoid many of the untoward side effects of a mixture of other optical isomers.

Posaconazole liquid suspension is employed in the composition in antifungally amounts effective to control the fungi of interest. Such antifungally effective amounts can range from about 10 mg/ml to about 100 mg/ml
5 concentration of the liquid suspension formulations of the present invention, more preferably from about 20 mg/ml to about 60 mg/ml, and most preferably about 40 mg/ml of the compound of formula I.

The present invention also provides for a method of treating and/or
10 preventing fungal infection in a mammal comprising administering to the mammal an amount of the liquid suspension containing the micronized posaconazole in an amount effective for treating and/or preventing such fungal infection. Antifungally effective amounts of liquid suspensions of present invention containing 40 mg/ml of the compound of formula I is administered orally in the doses of 5 ml - containing
15 200 mg of formula I - three times a day (TID) or four times a day (QID)- or 10 ml- containing 400 mg of the compound of formula I-twice a day (BID). Of course, the attending clinician may change the dose and dosing regimen in view of the age, health, and sex of the patient as well as the severity of the fungal infection.

The following terms are used to describe the present pharmaceutical
20 compositions, ingredients that may be employed in its formulation and methods for assessing the compound's bioactivity or bioavailability.

Non-ionic surfactant refers to a surfactant which lacks a net ionic charge and does not dissociate to an appreciable extent in aqueous media. The properties of non-ionic surfactants are largely dependent upon the proportions of the hydrophilic

and hydrophobic groups in the molecule. Hydrophilic groups include the oxyethylene group (-OCH₂CH₂-) and the hydroxy group. By varying the number of these groups in a hydrophobic molecule, such as an ester of a fatty acid, substances are obtained which range from strongly hydrophobic and water insoluble compounds, such as glyceryl monostearate, to strongly hydrophilic and water-soluble compounds, such as the macrogols. Between these two extremes types include those in which the proportions of the hydrophilic and hydrophobic groups are more evenly balanced, such as the macrogol esters and ethers and sorbitan derivatives. Suitable non-ionic surfactants may be found in Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 28th Edition, 1982, The Pharmaceutical Press, London, Great Britain, pp. 370 to 379.

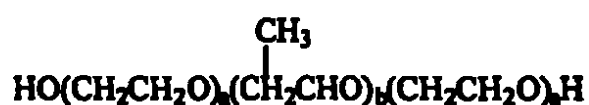
Such suitable non-ionic surfactants include block copolymers of ethylene oxide and propylene oxide, glycol or glyceryl esters of saturated or unsaturated C₈ to C₂₀ acids, preferably, polyoxyethylene esters of saturated or unsaturated C₈ to C₂₀ acids, polyoxyethylene ethers of saturated or unsaturated C₈ to C₂₀ acids, and polyvinylalcohols or sorbitan esters of saturated or unsaturated C₁₀ to C₂₀ acids. Preferably, the non-ionic surfactant is a sorbitan ester of a saturated or unsaturated C₁₀ to C₂₀ acid, and more preferably the sorbitan ester is a fatty acid ester of sorbitan selected from sorbitan monolaurate, sorbitan monooleate, sorbitan sesquileate, sorbitan trioleate, sorbitan monopalmitate, sorbitan monostearate and sorbitan tristearate, or mixtures thereof.

Suitable sorbitan esters include, e.g. Polysorbate 20, Polysorbate 40, Polysorbate 60, Polysorbate 65, Polysorbate 80, Polysorbate 85, Sorbitan Monolaurate, Sorbitan Mono-oleate, Sorbitan Monopalmitate, Sorbitan

Monostearate, Sorbitan Sesquioleate, Sorbitan Trioleate and Sorbitan Tristearate.

The most preferred non-ionic surfactant is Polysorbate 80, available from ICI Americas under the tradename Tween 80 which is a mixture of oleate esters of sorbitol and sorbitol anhydrides, consisting predominantly of the monoester,
 5 condensed with approximately 20 moles of ethylene oxide.

Suitable block copolymers of ethylene oxide and propylene oxide generically called "Poloxamers" and include those represented by the following chemical structure I:



10 wherein a is an integer ranging from about 10 to about 110, preferably from about 12 to 101; more preferably from about 12 to 80; and

b is an integer ranging from about 20 to about 60, more preferably from about 20 to about 56; also from about 20 to 27.

Suitable glycol and glyceryl esters of fatty acids include glyceryl monooleate
 15 and similar water soluble derivatives;

Suitable polyoxyethylene esters of fatty acids (macrogol esters) include polyoxyethylene castor oil and hydrogenated castor oil derivatives;

Suitable polyoxyethylene ethers of fatty acids (macrogol ethers) include Cetomacrogel 1000, Lauromacrogols (a series of lauryl ethers of macrogols of
 20 differing chain lengths), e.g. Laureth 4, Laureth 9 and Lauromacrogol 400.

The effective amount of non-ionic surfactant in the composition can range from about 5 mg/ml to about 50 mg/ml concentration of the formulation, more preferably from about 5 mg/ml to about 25 mg/ml, and most preferably 10 mg/ml.

Thickening agents found suitable in the present invention include any commercially available agent useful for such purpose. Xanthan gum, liquid sugars, starches, celluloses and mixtures thereof are preferred thickening agents. More preferred is a combination of xanthan gum and a liquid sugar and, most preferred is a combination of xanthan gum, NF and glucose, NF. Preferably, the xanthan gum is present in an amount of about 1 mg/ml to about 5 mg/ml, and more preferably the xanthan gum is present in an amount of about 3 mg/ml. Preferably, the glucose NF is present in an amount of about 200 to about 500 mg/ml, and more preferably about 350 mg/ml. The effective amount of thickening agent of the present invention may be about 1 to about 500 mg/ml, more preferably about 200 to about 500 mg/ml, most preferably about 353 mg/ml. The thickening agents of the present invention facilitate suspension of the formulation after constitution with minimum agitation and prevent rapid settling and caking of the suspension over time.

Pharmaceutically acceptable carriers include those well known in the art, including purified water USP, liquid glucose, NF, and anhydrous glycerol. Most preferred is purified water USP and liquid glucose, NF. The pharmaceutically acceptable carrier may be present in an amount of about 10 to about 500 mg/ml, more preferably about 200 mg/ml to about 400 mg/ml, most preferably about 350 mg/ml.

The buffer systems suitable for the formulations of the present invention are those which maintain the pH of the liquid suspension in the range of about 4 to about 6, preferably in the 4.5 to 5.0, and most preferably about 4.5. The use of a buffer system of sodium citrate, USP and citric acid, USP, is preferred. Other suitable buffer systems may be used to maintain the desired pH range of 4 to 6.

The buffering agents may be present in a concentration of about 0.4 to about 1.5 mg/ml, more preferably about 0.7 to about 1.5 mg/ml, most preferably about 1.1 mg/ml.

Anti-foaming agents found suitable in the present invention include any
5 commercially available agent useful for such purpose including the methylated linear siloxane polymers end blocked with trimethylalloyl units such as dimethicone and simethicone, as well as mixtures of dimethicone with an average chain length of 200 to 250 dimethylsiloxane units and silica gel. The effective amount of anti-foaming agents is an amount sufficient to provide a concentration of
10 about 2 mg/ml to about 4 mg/ml, preferably about 3 mg/ml.

The water soluble preservatives found useful in present invention include sodium benzoate, sodium citrate and benzalkonium chloride as well as other pharmaceutically acceptable water soluble preservatives. Use of sodium benzoate as a preservative is preferred. The effective amount of the water soluble
15 preservative is an amount sufficient to provide a concentration of about 0.5 mg/ml to about 3 mg/ml, most preferably about 2 mg/ml.

The opacifier agents found suitable in the present invention include pharmaceutically acceptable metal oxides, especially titanium dioxide. The effective amount of the opacifier agent is an amount sufficient to provide a
20 concentration of about 2 mg/ml to about 6 mg/ml, most preferably about 4 mg/ml.

Typical flavoring agents are those that are approved by FDA for use in sweetened pharmaceuticals, foods, candies, beverages and the like; these materials impart flavors such as grape, cherry, citrus, peach, strawberry, bubble gum, peppermint and many others. The effective amount of the flavoring agents is

an amount sufficient to provide a concentration of about 0.01 mg/ml to about 6 mg/ml, more preferably about 5 mg/ml.

The following examples describe compositions of the present invention containing posaconazole, but they are not to be interpreted as limiting the scope of

5 the claims.

<u>Ingredient</u>	<u>Concentration Range</u> (mg/ml)
Posaconazole (micronized)	10-100
Polysorbate 80	5-50
Sodium Citrate, USP, Monohydrate	0.4-0.8
Citric Acid, USP, Monohydrate	0.36-0.6
Simethicone, USP	2-4
Xanthan Gum, NF	1-5
Sodium Benzoate, NF	0.5-3
Liquid Glucose, NF	200-500
Glycerin, USP	50-150
Artificial Cherry Flavor	2-10
Titanium Dioxide	2-6
Purified Water, USP q.s. ad	—

The above ranges of ingredients may be varied as is evident to one skilled in the art.

Specific examples of a composition within the scope of the invention is set forth below.

Example 1

<u>Ingredient</u>	<u>Concentration</u>
	(mg/ml)
Posaconazole (micronized)	40
Polysorbate 80	10
Sodium Citrate, USP, Monohydrate	0.6
Citric Acid, USP, Monohydrate	0.48
Simethicone, USP	3
Xanthan Gum, NF	3
Sodium Benzoate, NF	2
Liquid Glucose, NF	350
Glycerin, USP	100
Artificial Cherry Flavor	5
Titanium Dioxide	4
Purified Water, USP q.s. ad	1ml

This example is prepared as follows: charge approximately 5% of the final batch volume of purified water at $20 \pm 3^{\circ}\text{C}$ to a suitable vessel equipped with a mixer propeller. Add 40% of the polysorbate 80 to the purified water in step 1 and mix until dissolved. Add 40% of the simethicone and mix until it is dispersed.

- 5 Recirculate the mixture in step 3 through a Microfluidizer, operating at about 30,000 $\pm$ 5000 psi for approximately 5 passes. Add approximately 7% of the final batch volume of purified water at about $20 \pm 3^{\circ}\text{C}$, and mix for approximately five minutes. Add the Posaconazole to the vessel in step 5 with constant mixing. Continue mixing until it is fully dispersed. Recirculate the suspension portion from step 6
- 10 through a Microfluidizer, operating at a pressure of about 30,000 $\pm$ 5,000 psi. Process the concentrate until the median of the particles shows a particle size of about $1.4 \pm 0.2 \mu\text{m}$, when measured via laser diffraction techniques that are known in the art.

- When the particle size has been achieved, pass the suspension through the
- 15 microfluidizer and collect in a suitable sized vessel. Add approximately 8-10% of the final batch volume of purified water (at $20 \pm 3^{\circ}\text{C}$) to the feed vessel, and pass through the microfluidizer operating at approximately 30,000 psi. Collect the rinse in the vessel containing the concentrate. Add approximately 22% of the final batch volume of purified water ($20 \pm 3^{\circ}\text{C}$) to the vessel with the concentrate, and mix for
- 20 approximately five (5) minutes. Add the remainder of the polysorbate 80 and simethicone, and mix for approximately five (5) minutes.

Add the sodium benzoate, sodium citrate and citric acid and mix for approximately five (5) minutes. Add the xanthan gum slowly with constant mixing. Continue to mix after addition of the xanthan gum. Allow the xanthan gum to

hydrate without mixing for 30 minutes. Add the glycerin with constant mixing. Add the liquid glucose slowly with constant mixing. Mix for five minutes or until it is dissolved. Add the titanium dioxide and mix using a suitable homogenizer until that ingredient is fully dispersed. Add the artificial cherry flavor, and mix for
5 approximately five minutes. Add purified water at 20 ± 3°C, and qs up to a final volume, and mix until a uniform suspension is attained. Collect approximately 20 ml sample for pH measurement and physical observation of the suspension. The pH of the suspension of Example 1 was 5.0.

Example 2

10 Example 2 is another example of a formulation within the scope of the present invention prepared using the procedure of Example 1 and has a pH of 4.5.

<u>Ingredient</u>	<u>Concentration</u> (mg/ml)
Posaconazole (micronized)	40
Polysorbate 80	10
Sodium Citrate, USP, Monohydrate	0.6
Citric Acid, USP, Monohydrate	1.5
Simethicone, USP	3
Xanthan Gum, NF	3
Sodium Benzoate, NF	2
Liquid Glucose, NF	350
Glycerin, USP	100

Artificial Cherry Flavor	5
Titanium Dioxide	4
Purified Water, USP q.s. ad	1ml

The rate of sedimentation of the liquid suspension of the present invention was determined as set forth below.

TABLE 1

5

**Posaconazole Oral Suspension 40 mg/ml
Rate of Sedimentation**

Bottle Number	Time	Posaconazole mg/ml	% Label Strength	Sodium Benzoate mg/ml	% Label Strength
1	0 min	39.9	99.8	2.00	100
1	5 min	40.0	100	1.99	99.5
1	10 min	40.0	100	2.00	100
1	30 min	40.0	100	2.00	100
1	60 min	40.2	101	2.01	101
1	3 days	40.2	101	2.02	101
2	0 min	39.8	99.5	2.01	101
2	5 min	39.9	99.8	2.00	100
2	10 min	40.2	101	2.01	101
2	30 min	39.8	99.5	1.99	99.5
2	60 min	40.2	101	2.02	101
2	3 days	40.1	100	2.01	101

Two bottles containing the suspension of the present invention were shaken and left to rest. The bottles were then sampled immediately (time zero), then after 5 minutes, 10 minutes, 30 minutes, 60 minutes and after 72 hours (three days) post shaking. The levels of posaconazole and of the preservative (Sodium Benzoate) in these samples were assayed by HPLC. HPLC methods of detection are well-known to one of skill in the art.

The results of the assay of the preservative and of the posaconazole remained consistent and did not change. These ranged from 39.8 to 40.2 mg/ml (99.5 to 101%) for the active and 1.99 to 2.02 mg/m: (99.5 to 101%) for the preservative, respectively. The results of this experiment are shown in Table 1 above.

The sodium benzoate was not expected to sediment. Surprisingly, the posaconazole was not sedimented after 3 days.

Thus, the compositions of the present invention have both ease of dispersibility and homogeneity as is evidenced by the stability of the samples in Table 1.

Next, accelerated homogeneity testing was performed on the liquid suspension of the present invention.

TABLE 2
Posaconazole Oral Suspension 40 mg/ml
Homogeneity

Accelerated Condition	Time point	Posaconazole % Label Strength	Sodium Benzoate % Label Strength
Initial	Initial	103;102;104	105;102;103
30 H (30°C/80%RH)	3 Months	103;105;104	103;107;105
RH4 (40°C/75%RH)	3 Months	102;104;103	104;106;106
30 H	6 Months	102;101;102	103;101;102
RH4	6 Months	102;102;102	101;101;102
25 H	12 Months	104;104;104	101;100;100
25 H	24 Months	104;104;104	101;101;101

* Shaking and receiving the dose as per patient instruction.

These data (sedimentation rate experiment) were in agreement with the real time stability data (up to 6 months at 40°C/75%RH and up to 24 months at

25°C/60%RH) that are shown in Table 2. The assay homogeneity results, surprisingly, remained consistently homogenous and practically unchanged.

After 6 months at 40°C/75%RH the homogeneity results ranged from 40.7 to 40.8 mg/ml (101%) for the active and 2.01 to 2.03 mg/ml (101 to 102%) for preservative, respectively. These results were obtained regardless of the portion of the bottle assayed, i.e., top, or bottom of the bottle. Therefore, it can be concluded that the suspension was homogenous throughout the bottle even after relatively long exposure to accelerated stability conditions.

After 24 months at 25°C/60%RH the homogeneity results ranged from 41.5 to 41.6 mg/ml (104%) for the active and 2.01 mg/ml (101%) for the preservative, respectively. These results were obtained regardless of the portion of the bottle assayed, i.e., top or bottom of the bottle. Therefore, it can be concluded that the suspension was homogenous throughout the bottle even after long term (24 months) exposure to 25°C/60%RH.

Bioavailability is defined as the rate and extent to that the active drug ingredient or therapeutic moiety is absorbed into the systemic circulation from an administered dosage form as compared to a standard or control.

C_{max} value is defined as the maximum concentration of the antifungal compound measured (i.e. "peak") in the plasma serum.

Formulations of the present invention have the advantage that they have an increased bioavailability and lower variability than previous formulations.

The relative bioavailability of the posaconazole oral suspension was compared to a solid dosage form of posaconazole in healthy subjects.

The first objective was to determine the relative bioavailability of posaconazole given as an oral suspension compared to an oral solid formulation when administered with a high-fat breakfast. The second objective was to determine the effect of high-fat and non-fat food relative to fasting conditions on the oral bioavailability of the compound of formula I when given as an oral suspension.

Twenty healthy subjects completed this randomized, open-label, 4-way crossover, single-dose bioavailability and food effect study of posaconazole. Subjects received each of the following four treatments separated by at least a 7 day washout period:

Treatment A:	200 mg of the compound of formula I in the oral suspension of this invention (5 ml) following a 10-hr. fast
Treatment B:	200 mg of the compound of formula I in the oral suspension of this invention (5 ml) with a standardized high-fat breakfast
Treatment C:	200 mg of the compound of formula I in the oral suspension of this invention (5 ml) with a standardized non-fat breakfast
Treatment D:	2 x 100 mg of the compound of formula I in the tablets (co-precipitate formulation of U.S. Patent No. 5,834,472 with a standardized high-fat breakfast

Subjects were randomized to either remain fasted (Treatment A), to receive a standardized high fat breakfast (Treatment B or D) or a standardized non-fat breakfast (Treatment C). Meals were consumed in a 20-minute period prior to the morning drug administration and subjects received the appropriate treatment within 5 minute of completing the breakfast.

Blood samples (6 ml) were collected into heparinized tubes for each treatment immediately prior to dosing (0 hour) and at 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 36, 48 and 72 hours after dosing. Blood was centrifuged at 4°C and plasma stored at or below -20°C until assayed. Plasma concentrations of posaconazole were assayed using a validated high performance liquid chromatographic assay with a LOQ of ng/ml.

Individual plasma concentration-time data were used for pharmacokinetic analysis using model-independent methods. The maximum concentration (C_{max}) and time of maximum concentration (T_{max}) were the observed values. The area under the plasma concentration-time curve from time zero to the final quantifiable sampling time [AUC(tf)] was calculated using the linear trapezoidal method and extrapolated to infinity (I) as follows:

$$AUC(I) = AUC(tf) + \frac{C(tf)}{K}$$

where C(tf) is the estimated concentration determined from linear regression at time, tf.

Total body clearance was calculated by the following:

$$CL = \text{Dose} / AUC(I)$$

The apparent volume of distribution (V_{darea}/F) was calculated from the ratio of the total body clearance to the terminal phase rate constant (K).

Summary statistics were calculated for the plasma suspension formulation of the present invention compared to a prior art tablet formulation concentration-time data at each time point and the derived pharmacokinetic parameters. The original

scale and log-transformed Cmax and AUC values were analyzed using an analysis of variance (ANOVA). The effects due to subject, phase and treatment were extracted.

The plasma concentration-time data and pharmacokinetic parameters for the compound of formula I are tabulated in Tables 3 & 4 and depicted graphically in Figures 1 & 2.

All subjects had 0-hour concentrations on Day 1 reported as below the LOQ (5 ng/ml) except for Subject 20 in Phases 3 and 4 who had quantifiable levels of posaconazole at 0-hour for Treatments B and A of 8.5 and 22.5 ng/ml, respectively. These levels are most likely due to a carry-over effect from accumulation from previous doses.

A summary of the mean^a pharmacokinetic parameters are provided in the table below:

Table 3

Parameter	Unit	Tablet		Suspension					
		High Fat D		10 hr Fast A		High Fat B		Non-Fat C	
		Mean	%CV	Mean	%CV	Mean	%CV	Mean	%CV
Cmax	ng/ml	413	33	132	50	512	34	378	43
Tmax	Hr	5.5	32	5.01	49	4.8	9	4.1	21
AUC(t)	ng-hr/ml	10304	41	3553	38	13885	41	9511	38
AUC(l)	ng-hr/ml	11832	39	4179	31	15059	28	10753	35
t½	hr	21.0	15	23.5	25	23.0	19	22.2	18

^a: Balanced means, n=20 except for AUC(l) and t½, n=15.

Posaconazole was slowly absorbed; the mean Tmax values ranged from 4.1 to 5.5 hr. Posaconazole was slowly eliminated with a mean terminal t½ of about 22 hour which was independent of treatment. This study was conducted to evaluate the bioavailability of posaconazole oral suspension (Treatment B) compared to a

tablet formulation (Treatment D), both given with a high-fat food. The results, based on log-transformed data, are shown below:

5 **Table 4**

Parameter	Treatments Given After High Fat Breakfast	Geometric Mean	Relative Bioavailability ^b (%)	90% Confidence Interval
C _{max}	Suspension Tablet	485 ng/ml 394 ng/ml	123.3	104-146
AUC(tf) ^a	Suspension Tablet	13141 ng.hr/ml 9624 ng.hr/ml	136.5	119-156

a: AUC(tf) was used for statistical comparisons because it could be calculated for all treatments for all subjects.
b: Suspension relative to tablet.

On average, the suspension formulation of the present invention resulted in a 23% increase in C_{max} and a 36% increase in AUC(tf) compared to the tablet of the prior art.

The secondary objective of the study was to evaluate the effect of high fat food (Treatment B) and non-fat food (Treatment C) compared to fasting (Treatment A) on the oral bioavailability of posaconazole administered as an oral suspension.

15 The results, based on log-transformed data, are shown below:

Table 5

Parameter	Suspension Treatments	Geometric Mean	Relative Bioavailability (%) ^a	90% Confidence Interval
C _{max} (ng/ml)	High-Fat	485	417	352-493
	Non-Fat	345	296	250-350
	Fast	116	—	—
AUC(t _f) (ng.hr/ml)	High-Fat	13141	392	343-448
	Non-Fat	8857	264	231-302
	Fast	3352	—	—

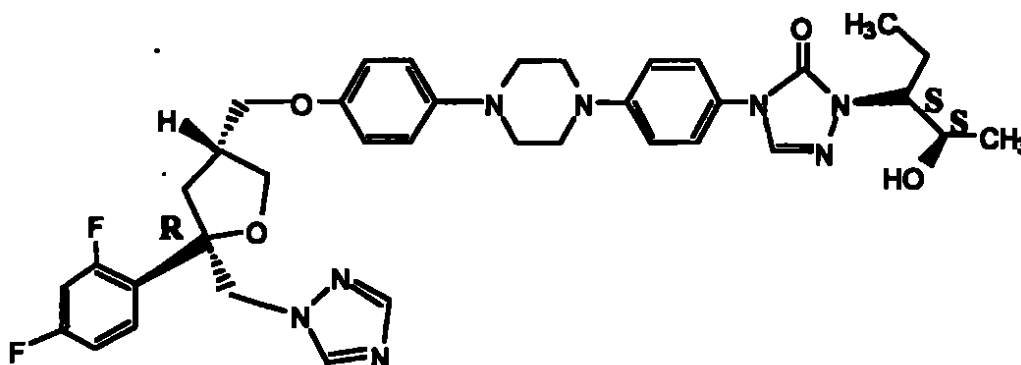
a: Expressed as a percent of Treatment A – Suspension/Fast.

A high fat breakfast produced a 4-fold increase in the bioavailability of posaconazole given in a suspension. This was consistent with results from a previous study where food significantly increased the bioavailability of posaconazole by 3-5-fold for both tablet and capsule formulations. The effect of a non-fat breakfast (Treatment C) compared to fasting (Treatment A) was less, with a 2.5-3-fold increase in bioavailability.

Many modifications and variations of this invention can be made without departing from its spirit and scope, as will be apparent to one skilled in the art. The specific embodiments described herein are offered by way of example only, and the invention is to be limited only by the terms of the appended claims along with the full scope of equivalents to which such claims are entitled.

We claim:

1. A liquid suspension comprising an antifungally effective amount of the micronized compound represented by the chemical structural formula I comprising:



at least one thickening agent, at least one non-ionic surfactant, and a pharmaceutically acceptable liquid carrier.

2. The liquid suspension of claim 1, wherein the at least one non-ionic surfactant is a block copolymer of ethylene oxide and propylene oxide, glycol or glyceryl esters of saturated or unsaturated C₈ to C₂₀ acids, polyoxyethylene esters of saturated or unsaturated C₈ to C₂₀ acids, polyoxyethylene ethers of saturated or unsaturated C₈ to C₂₀ acids, polyvinylalcohols or sorbitan esters of saturated or unsaturated C₁₀ to C₂₀ acids.

3. The liquid suspension of claim 1, wherein the at least one non-ionic surfactant is a polyoxyethylene derivative of a sorbitan ester of a saturated or unsaturated C₁₀ to C₂₀ acid.

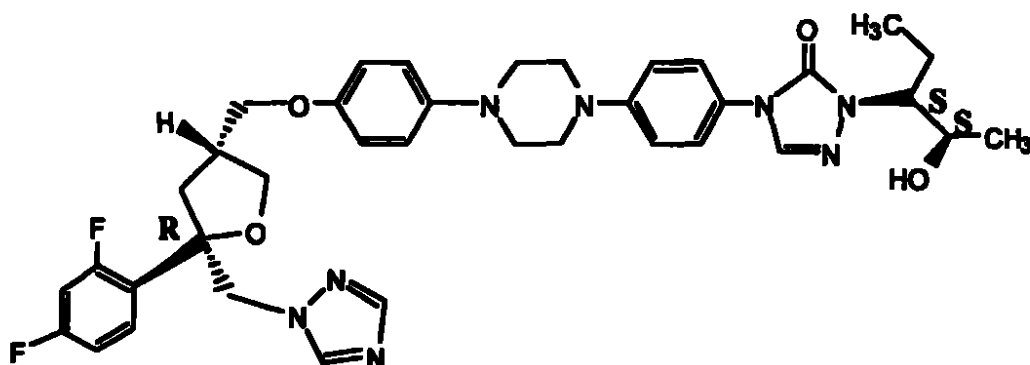
4. The liquid suspension of claim 1, wherein the at least one thickening agent is selected from xanthan gum, liquid sugars, starches, celluloses and mixtures thereof.

5. The liquid suspension of claim 1, wherein a combination of xanthan gum and a liquid sugar are used as the at least one thickening agent.

6. The liquid suspension of claim 1, wherein the micronized compound of formula I has a mean particle size of about 1200 nm to about 1600 nm.

7. A liquid suspension comprising:

- (a) an antifungally effective amount of the micronized compound represented by the chemical structural formula I:



- (b) an effective amount of at least one thickening agent;
- (c) an amount of a buffer system effective to maintain the pH of the system in the range of about 4.0 to about 6.0;
- (d) an effective amount of at least one non-ionic surfactant; and
- (e) a pharmaceutically acceptable liquid carrier.

8. The liquid suspension of claim 7, wherein the at least one non-ionic surfactant is a polyoxyethylene derivative of a sorbitan ester of a saturated or unsaturated C₁₀ to C₂₀ acid.

9. The liquid suspension of claim 7, wherein the sorbitan ester is a fatty acid ester of sorbitan selected from sorbitan monolaurate, sorbitan monooleate, sorbitan sesquioleate, sorbitan trioleate, sorbitan monopalmitate, sorbitan monostearate and sorbitan tristearate, or mixtures thereof.

10. The liquid suspension of claim 7, wherein the at least one thickening agent is selected from gums, liquid sugars, starches, cellulose and mixtures thereof.

11. The liquid suspension of claim 7, wherein a combination of a xanthan gum and a liquid sugar is used as the at least one thickening agent.

12. The liquid suspension of claim 7, wherein a combination of a xanthan gum and a liquid glucose is used as the thickening agent.

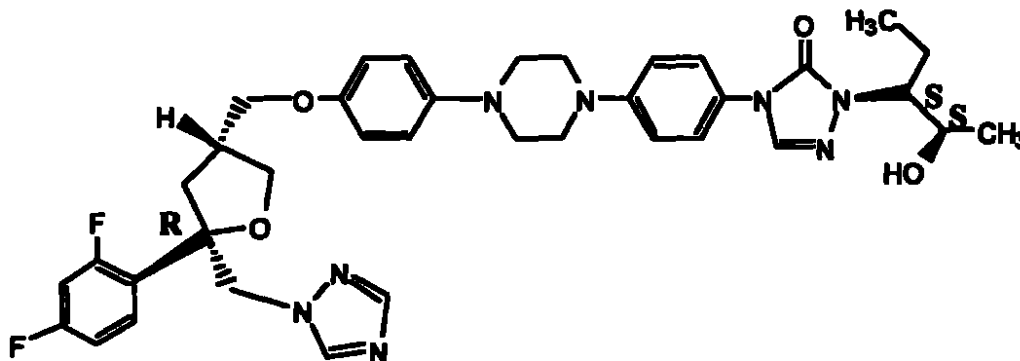
13. The liquid suspension of claim 7, wherein the buffer system comprises sodium citrate and citric acid.

14. The liquid suspension of claim 7, wherein the pharmaceutically acceptable liquid carrier is a combination of purified water, glucose and glycerin.

15. The liquid suspension of claim 7, wherein the micronized compound of formula I has a mean particle size of about 1200 nm to about 1600 nm.

16. A liquid suspension comprising:

(a) an antifungally effective amount of the micronized compound comprising chemical structural formula I:



wherein the micronized compound of formula I has a mean particle size in the range of about 1200 nm to about 1600 nm,

10 (b) an effective amount of a polyoxyethylene derivative of sorbitan esters of saturated or unsaturated C₁₂ to C₁₈ acids;

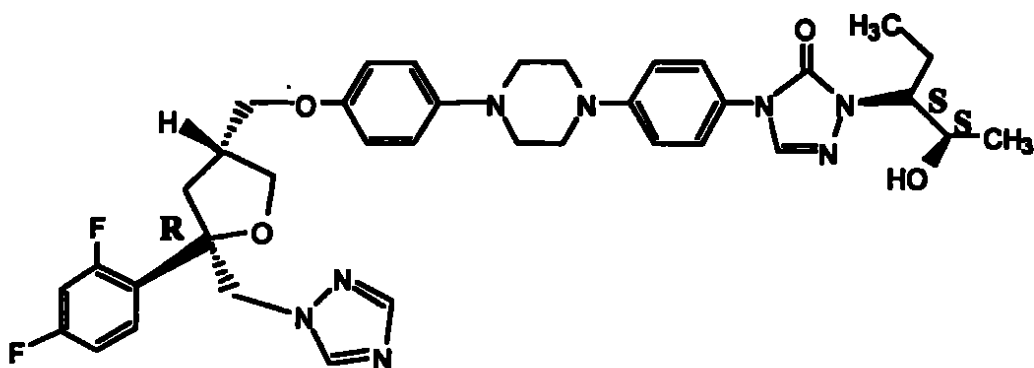
(c) an effective amount of a buffer system sufficient to maintain a pH in the range of about 4.0 to about 6.0;

(d) an effective amount of a combination of two thickening agents,

15 wherein one is a liquid sugar; and

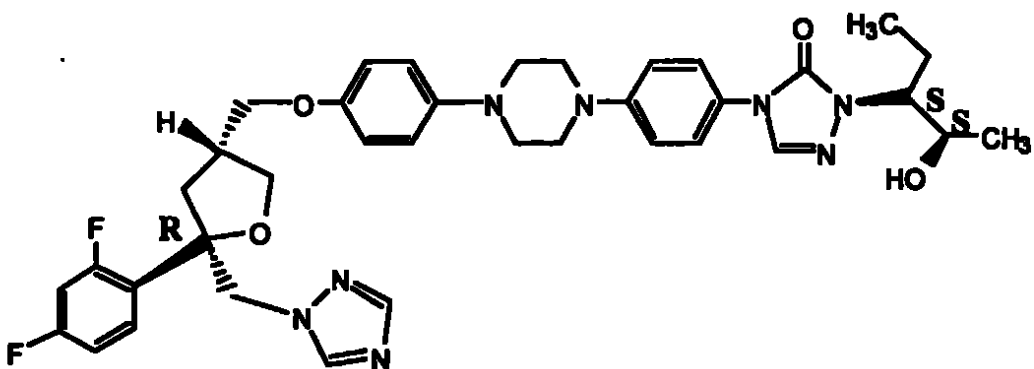
(e) a pharmaceutically acceptable liquid carrier.

17. The use of micronized particles of the compound of chemical structural formula I:



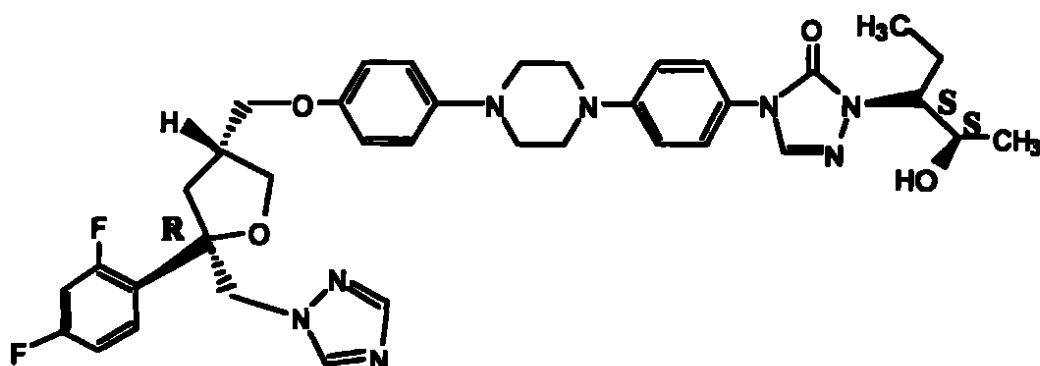
for preparation of a medicament in the form of an oral suspension for the treatment and/or prevention of a fungal infection in a mammal comprising an antifungally effective amount of the compound of formula I and at least one thickening agent and a non-ionic surfactant in a pharmaceutically acceptable carrier.

18. A suspension comprising an antifungally effective amount of the micronized particles of the compound comprising chemical structural formula I:



at least one thickening agent and a non-ionic surfactant in a pharmaceutically acceptable liquid carrier.

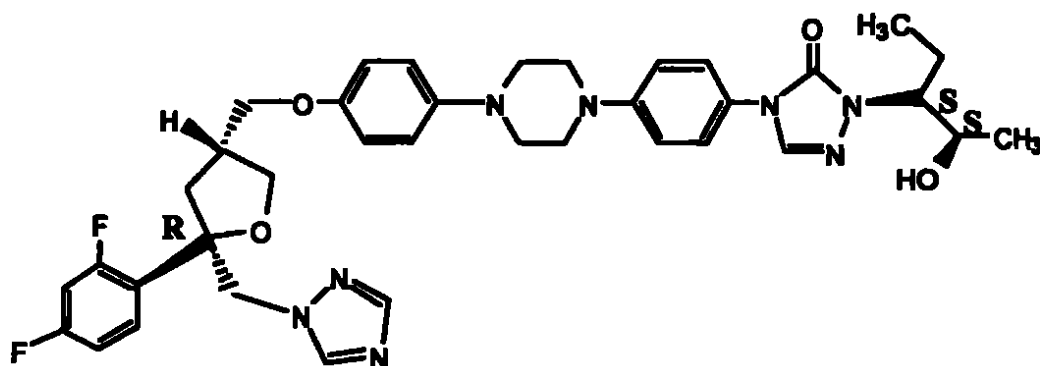
19. A composition of matter comprising micronized particles of the compound represented by structural formula I



5

and at least one non-ionic surfactant.

20. A composition of matter comprising micronized particles of the compound represented by chemical structural formula I:



10

in suspension.

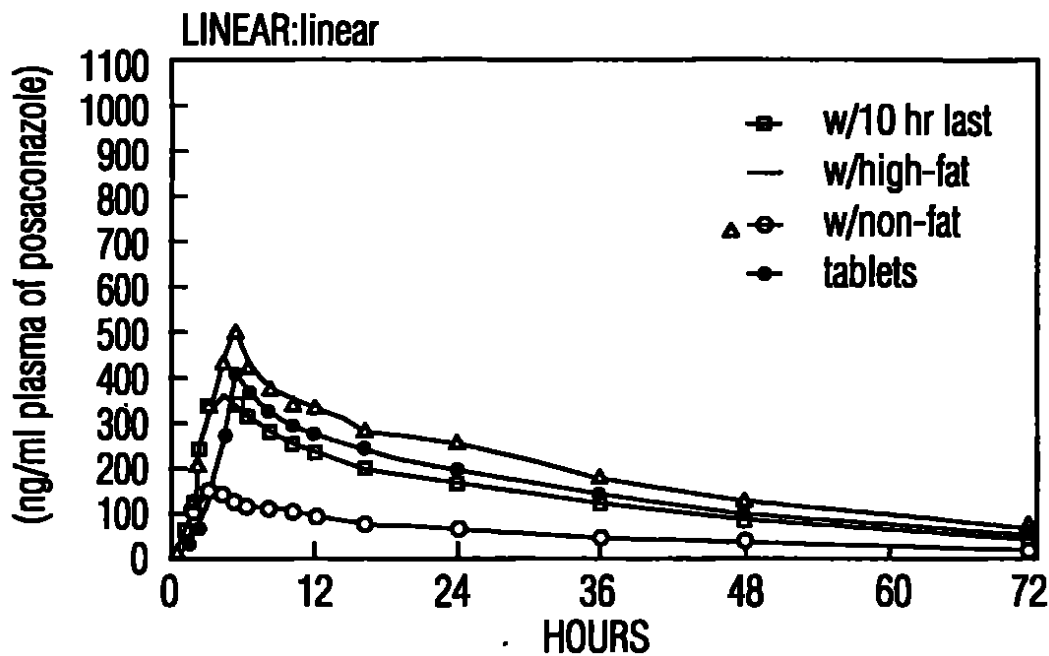


FIG. 1

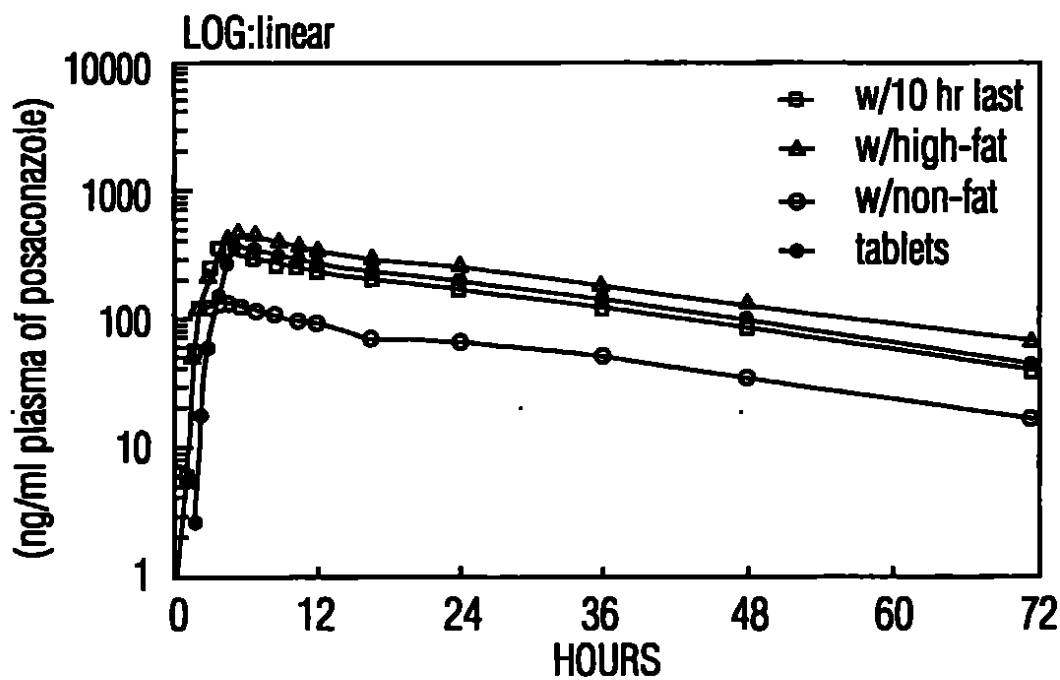


FIG. 2

Application No
PCT/US 02/10093 000029

~~000029~~

IPC 7 A01N43/653 A01N25/04 A61K31/496 A61K9/14
 //(A01N43/653,25:04)

D. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 834 472 A (SANGEKAR SURENDRA A ET AL) 10 November 1998 (1998-11-10) column 1, line 33-56 column 3, line 47-67 column 4, line 28-57 column 4, line 62 -column 6, line 23	1-20
Y	—	6,15,16
Y	EP 0 499 299 A (STERLING WINTHROP INC) 19 August 1992 (1992-08-19) page 2, line 4-14 — -/--	6,15,16

X Further documents are listed in the continuation of box C.

X Patent family members are listed in annex.

*P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"&" document member of the same patent family

2 July 2002

31/07/2002

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Marie, 6

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	NONEIR AMIN A ET AL: "Pharmacokinetics of SCH 56592, a new azole broad-spectrum antifungal agent, in mice, rats, rabbits, dogs, and cynomolgus monkeys." ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY., vol. 44, no. 3, March 2000 (2000-03), pages 727-731, XP002204276 ISSN: 0066-4804 the whole document	1-20
A	SAHA P ET AL: "Effect of solubilizing excipients on permeation of poorly water-soluble compounds across Caco-2 cell monolayers" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V., AMSTERDAM, NL, vol. 50, no. 3, November 2000 (2000-11), pages 403-411, XP004257220 ISSN: 0939-6411 the whole document	1-20
A	WO 95 17407 A (SCHERING CORP.; SAKSENA ANIL K (US); GIRIJAVALLABHAN VIYYOOR M (US)) 29 June 1995 (1995-06-29) cited in the application the whole document	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Application No

PCT/us 02/10093

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5834472	A	10-11-1998	NONE
EP 0499299	A	19-08-1992	US 5145684 A 08-09-1992
		AT 184202 T 15-09-1999	
		AT 195416 T 15-09-2000	
		AU 642066 B2 07-10-1993	
		AU 1014592 A 30-07-1992	
		AU 654836 B2 24-11-1994	
		AU 1014792 A 30-07-1992	
		CA 2059431 A1 26-07-1992	
		CA 2059432 A1 26-07-1992	
		DE 69229925 D1 14-10-1999	
		DE 69229925 T2 17-02-2000	
		DE 69231345 D1 21-09-2000	
		DE 69231345 T2 26-04-2001	
		DK 498482 T3 27-03-2000	
		DK 499299 T3 02-01-2001	
		EP 0498482 A2 12-08-1992	
		EP 0499299 A2 19-08-1992	
		ES 2139586 T3 16-02-2000	
		ES 2149164 T3 01-11-2000	
		FI 920321 A 26-07-1992	
		FI 920322 A 26-07-1992	
		GR 3032059 T3 31-03-2000	
		HU 62462 A2 28-05-1993	
		HU 60635 A2 28-10-1992	
		IE 920217 A1 29-07-1992	
		IE 920218 A1 29-07-1992	
		IL 100754 A 16-10-1996	
		IL 100755 A 08-12-1995	
		JP 4317053 A 09-11-1992	
		JP 4295420 A 20-10-1992	
		KR 200061 B1 15-06-1999	
		MX 9200291 A1 01-10-1992	
		MX 9200292 A1 01-10-1992	
		NO 920333 A 27-07-1992	
		NO 303668 B1 17-08-1998	
		NZ 241361 A 25-06-1993	
		NZ 241362 A 25-06-1993	
		PT 499299 T 31-01-2001	
		SG 55104 A1 21-12-1998	
		RU 2074002 C1 27-02-1997	
		RU 2066553 C1 20-09-1996	
		US 5451393 A 19-09-1995	
		US 5494683 A 27-02-1996	
		US 5552160 A 03-09-1996	
		US 5399363 A 21-03-1995	
		US 5318767 A 07-06-1994	
WO 9517407	A	29-06-1995	AT 204875 T 15-09-2001
		AU 681753 B2 04-09-1997	
		AU 1512795 A 10-07-1995	
		CA 2179396 A1 29-06-1995	
		CN 1142828 A ,B 12-02-1997	
		CZ 9601805 A3 15-01-1997	
		DE 69428125 D1 04-10-2001	
		DE 69428125 T2 02-05-2002	
		DK 736030 T3 29-10-2001	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. application No.

PCT/US J2/10093

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9517407	A	EP 0736030 A1	09-10-1996
		ES 2159623 T3	16-10-2001
		FI 962577 A	20-06-1996
		HU 75879 A2	28-05-1997
		JP 2834889 B2	14-12-1998
		JP 9500658 T	21-01-1997
		KR 179990 B1	20-03-1999
		NO 962616 A	07-08-1996
		NZ 278713 A	19-12-1997
		PL 315169 A1	14-10-1996
		PT 736030 T	30-01-2002
		SK 82696 A3	05-03-1997
		WO 9517407 A1	29-06-1995
		US 5714490 A	03-02-1998
		US 5703236 A	30-12-1997
		US 5693626 A	02-12-1997
		US 5710154 A	20-01-1998
		US 5703079 A	30-12-1997
		US 5661151 A	26-08-1997
		ZA 9410142 A	02-05-1996

Memoria Descriptiva

de la

Patente de Invención

Sobre

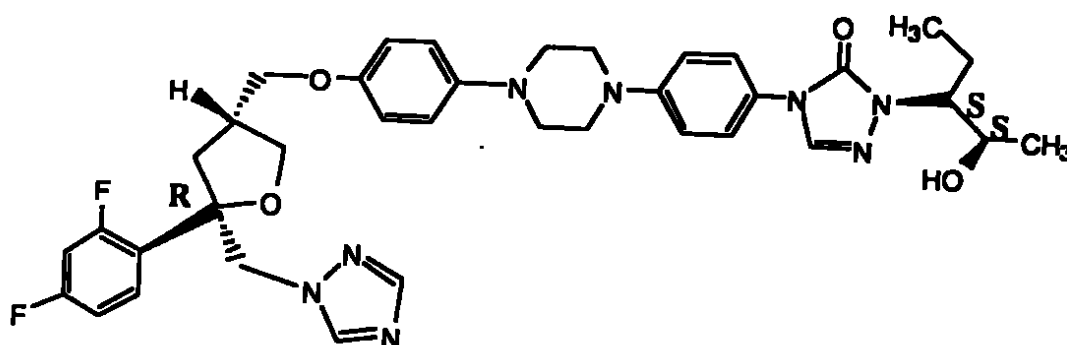
"ACOMPOSICION ANTIFUNGAL CON AUMENTADA BIODISPONIBILIDAD"

Solicitada por:

SCHERING CORPORATION, residente en
2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, Nueva Jersey
07033-0530, E. U. DE NORTEAMERICA

COMPOSICION ANTIFUNGAL CON AUMENTADA BIODISPONIBILIDAD**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

Esta invención se relaciona con suspensiones líquidas, estables, que contienen una cantidad antifungal eficaz del compuesto micronizado representado por la fórmula estructural química I:



por lo menos un agente espesador, un surfactante no iónico y un portador líquido farmacéuticamente aceptable, y con métodos de uso de las suspensiones para tratar o prevenir infecciones fúngicas.

La Patente Norteamericana No. 5.661.151 describe el compuesto de fórmula I y su potente actividad antifungal contra un amplio rango de hongos, tales como *Aspergillus*, *Candida*, *Cryptococcus*, *Fusarium* y otros hongos oportunistas.

Las Patentes Norteamericanas No. 5.834.472 y 5.846.971 describen composiciones de cápsulas farmacéuticas orales del compuesto de fórmula estructural I, de revestimiento sobre cuentas inertes junto con un aglutinante. Sin

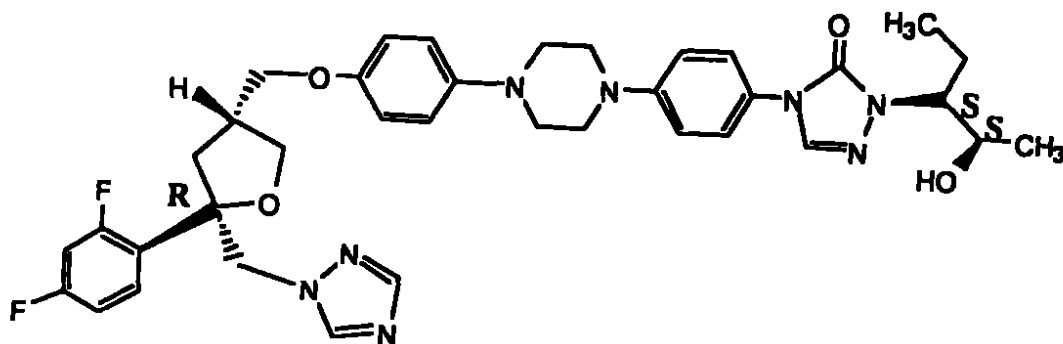
SUMARIO DE LA INVENCION

C[C@H](O)[C@@H](C1=CN=C(N1)C(=O)N2=CC=CC=C2N3CCN(C3)C4=CC=CC=C4O[C@H]5C[C@@H](C6=CC=CC=C6F)C[C@H](C7=CN=CN7)[C@H]5O)C1=CC=CC=C1

por lo menos un agente espesador, un surfactante no iónico y un portador líquido farmacéuticamente aceptable, que proporciona significativas ventajas sobre el arte previo.

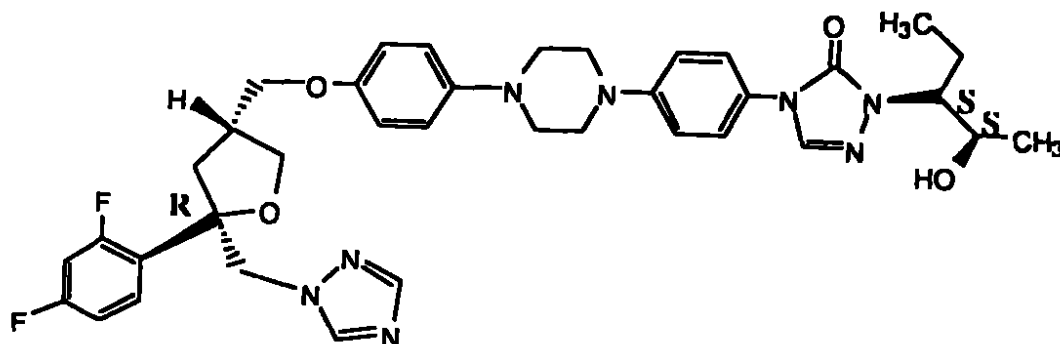
Las ventajas de las suspensiones líquidas de la presente invención incluyen perfeccionada homogeneidad de la suspensión y facilidad de dispersabilidad de la suspensión. Los sólidos que se establecen en la suspensión líquida de la presente invención no forman una torta sólida que es difícil de dispersar nuevamente. Prácticamente no hay sedimentación de los sólidos en la suspensión líquida no reconstituida de esta invención, durante un período de por lo menos tres días. Este sorprendente rasgo asegura que un paciente que tiene una infección fúngica que toma las suspensiones líquidas de la presente invención recibirá una cantidad antifúngica eficaz de posaconazol. Las suspensiones líquidas de la presente invención poseen un período de vida útil más largo. Adicionalmente, la suspensión líquida, con la reconstitución, proporciona sustancialmente la misma cantidad antifúngica eficaz de posaconazol que la suspensión inicialmente preparada. Estas características de las suspensiones líquidas de la presente invención proporcionan beneficios para las farmacias, farmacéuticos, médicos y pacientes que tienen infecciones fúngicas.

Por lo tanto, la presente invención proporciona una suspensión líquida que comprende posaconazol micronizado, que tiene la fórmula estructural química I:



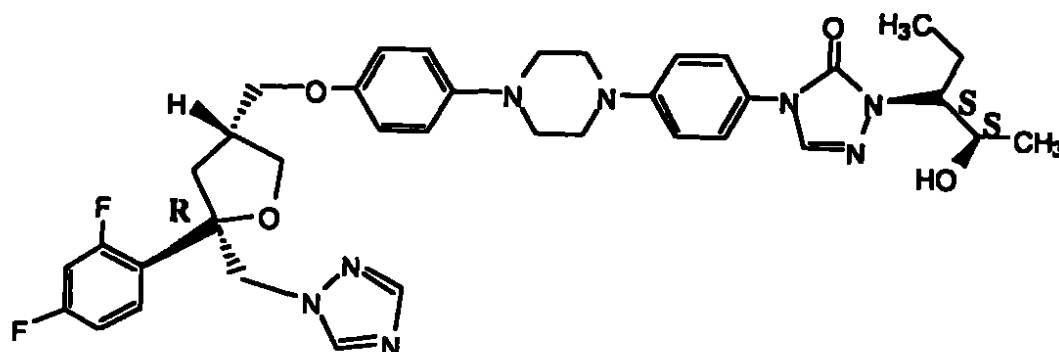
por lo menos un agente espesador, un surfactante no iónico y un portador líquido farmacéuticamente aceptable.

Esta invención además proporciona una suspensión líquida que comprende una cantidad antifungal eficaz de posaconazol micronizado que tiene la fórmula estructural química I:



una cantidad eficaz de por lo menos un agente espesador, una cantidad eficaz de un sistema buffer eficaz para mantener un pH del sistema en el rango de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 6,0, una cantidad eficaz de un surfactante no iónico y un portador líquido farmacéuticamente aceptable.

Esta invención también proporciona una suspensión líquida que comprende una cantidad antifungal eficaz de posaconazol micronizado que tiene la fórmula estructural química I:



en donde el compuesto micronizado tiene un tamaño de partícula medio en el rango de aproximadamente 1.200 nm a aproximadamente 1.600 nm, una cantidad eficaz de derivados de polioxietileno de ésteres de sorbitán de ácidos C₁₂ a C₁₈ saturados o insaturados, una cantidad eficaz de un sistema buffer suficiente para mantener un pH en el rango de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 6,0, una cantidad eficaz de una combinación de dos agentes espesadores, en donde uno es un azúcar líquido, y un portador líquido farmacéuticamente aceptable.

BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

Las Figuras 1 y 2 exhiben gráficamente los perfiles de tiempo de concentración en plasma medios de tabletas de posaconazol y de la suspensión líquida del Ejemplo 1 de la presente invención. La Figura 1 es un perfil gráfico lineal:lineal de la concentración en plasma (ng/ml) del compuesto de fórmula I contra tiempo (horas) luego de la administración de los siguientes cuatro Tratamientos A-D: una simple de 2 x 100 mg del compuesto de fórmula I en la formulación de co-precipitado de tableta de la Patente Norteamericana 5.834.472

con un desayuno alto en grasas estandarizado - Tratamiento D y .símbolo --; una de 200 mg del compuesto de fórmula I en la suspensión oral de esta invención (5 ml) luego de 10 h de ayuno - Tratamiento A y .símbolo -0-; una de 200 mg del compuesto de fórmula I en la suspensión oral de esta invención (5 ml) con un desayuno alto en grasas estandarizado - Tratamiento B y .símbolo -Δ-; y una de 200 mg del compuesto de fórmula I en la suspensión oral de esta invención (5 ml) con un desayuno sin grasas estandarizado - Tratamiento C y .símbolo -□-.

La Figura 2 es un perfil gráfico log:lineal de la concentración en plasma (ng/ml) del compuesto de fórmula I contra tiempo en horas para la información que se presenta en la Figura 1.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención proporciona una suspensión estable de partículas micronizadas del compuesto antifungal posaconazol en un portador líquido farmacéuticamente aceptable. La suspensión de la presente invención es estable al estancamiento, sin sedimentación, cuando se almacena sin interrupción durante más de tres días a 25°C (ver Tabla 1 a continuación).

La Tabla 2 a continuación muestra que las formulaciones de suspensiones líquidas de esta invención son estables en cuanto a que la concentración de posaconazol en la suspensión es sustancialmente la misma ($\pm 2\%$), comparada con la concentración inicial (medida por HPLC) durante períodos de hasta 12 meses.

Además hemos hallado que la suspensión estable de la presente invención tiene una biodisponibilidad notablemente superior (23-36%) comparada con una tableta oral optimizada de partículas micronizadas de posaconazol cuando cada

una se administra a individuos en forma concurrente con un desayuno alto en grasas. Ver Tablas 3 y 4 y Figuras 1 y 2.

Un aspecto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que contiene partículas micronizadas de posaconazol en combinación con un surfactante no iónico, tal como un éster de sorbitán, y por lo menos un agente espesador, con preferencia una combinación de goma de xantano y un azúcar líquido, que son fácilmente dispersables en un portador líquido farmacéuticamente aceptable, tal como agua purificada. La composición farmacéutica proporciona una suspensión estabilizada que no se estanca durante por lo menos tres días, asegurando así que los pacientes obtendrán una dosis eficaz de posaconazol. Otro rasgo de la suspensión estabilizada de la presente invención es que es útil en el tratamiento de pacientes con infección de HIV-1 con aftas orales, sin que posaconazol se precipite de la solución. Otro aspecto de la presente invención es que la suspensión de la presente invención evita la formación de tortas sólidas que son difíciles de dispersar.

El compuesto de fórmula I utilizado en las suspensiones de la presente invención se encuentra disponible de Schering Corporation, Kenilworth, New Jersey, y se ha preparado de acuerdo con los Ejemplos 24 y 32 de la Patente de los Estados Unidos No. 5.661.151 y WO 95/17407.

Las partículas micronizadas de posaconazol con preferencia tienen un tamaño de partícula medio en el rango de aproximadamente 1.000 nanómetros (nm) a aproximadamente 1.800 nm, con preferencia aproximadamente 1.200 nm a aproximadamente 1.600 nm, y con más preferencia, aproximadamente 1.400 nm. Este tamaño de partícula se puede obtener ya sea por medio de la etapa final durante la fabricación del compuesto antifungal de fórmula I, o por medio del uso de técnicas de micronización convencionales luego del o los procedimientos de cristalización convencionales.

La técnica de micronización preferida que se emplea para micronizar el posaconazol al rango de tamaño de partícula medio deseado es la microfluidización. La microfluidización es una alternativa para la homogeneización tradicional que utiliza la colisión de dos corrientes de producto a altas presiones, para producir una distribución de tamaño de partícula mucho más uniforme (de acuerdo con Microfluidics International Co.) y tamaño de partícula promedio menor de aproximadamente 1.200 nm a 1.600 nm. El proceso y equipo utilizado en la microfluidización se describen en la Patente Norteamericana No. 4.533.254.

El posaconazol micronizado de la presente invención también puede estar presente en forma cristalina. Con preferencia es sustancialmente química y ópticamente puro, y contiene menos de aproximadamente 10 % de sus isómeros ópticos, enantiómeros u otros diastereómeros. Puede ser 99 % del isómero levógiro o dextrógiro ópticamente puro. Este compuesto ópticamente puro de estructura química I debería evitar muchos de los efectos colaterales indeseados de una mezcla de otros isómeros ópticos.

La suspensión líquida de posaconazol se emplea en la composición en cantidades antifungales eficaces para controlar los hongos de interés. Dichas cantidades eficaces antifungales pueden variar desde aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml de concentración de las formulaciones de suspensión líquidas de la presente invención, con más preferencia, desde aproximadamente 20 mg/ml a aproximadamente 60 mg/ml, y con mayor preferencia, aproximadamente 40 mg/ml del compuesto de fórmula I.

La presente invención además proporciona un método de tratamiento y/o prevención de infección fungal en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad de la suspensión líquida que contiene el posaconazol micronizado en una cantidad eficaz para el tratamiento y/o prevención de dicha infección fungal. Las cantidades antifungales eficaces de las suspensiones

líquidas de la presente invención que contienen 40 mg/ml del compuesto de fórmula I se administran oralmente en las dosis de 5 ml - que contienen 200 mg de fórmula I - tres veces por día (TID) o cuatro veces por día (QID) - ó 10 ml - que contienen 400 mg del compuesto de fórmula I - una vez por día (BID). Naturalmente, el médico en atención puede cambiar la dosis y el régimen de dosificación en vista de la edad, la salud y el sexo del paciente, así como también de la gravedad de la infección fungal.

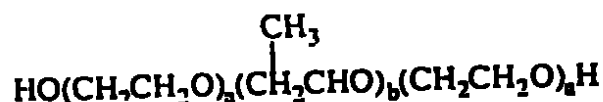
Los siguientes términos se usan para describir las presentes composiciones farmacéuticas, ingredientes que pueden emplearse en su formulación y métodos para la evaluación de la bioactividad o biodisponibilidad del compuesto.

El surfactante no iónico se refiere a un surfactante que carece de una carga iónica neta y no se disocia a un alcance apreciable en medio acuoso. Las propiedades de los surfactantes no iónicos dependen en gran medida de las proporciones de los grupos hidrofílicos e hidrofóbicos en la molécula. Los grupos hidrofílicos incluyen el grupo oxietileno ($-OCH_2CH_2-$) y el grupo hidroxil. Variando el número de estos grupos en una molécula hidrofóbica, tal como un éster de un ácido graso, se obtienen sustancias que varían desde compuestos fuertemente hidrofóbicos e insolubles en agua, tales como gliceril monoestearato, a compuestos fuertemente hidrofílicos y solubles en agua, tales como los macrogles. Entre estos dos tipos extremos se incluyen aquéllos en los que las proporciones de los grupos hidrofílicos e hidrofóbicos son equilibrados en forma más pareja, tales como los éteres y ésteres de macrogol y derivados de sorbitán. Los surfactantes no iónicos adecuados pueden hallarse en Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 28ª edición, 1982, *The Pharmaceutical Press*, Londres, Gran Bretaña, páginas 370 a 379.

Dichos surfactantes no iónicos adecuados incluyen copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno, glicol o gliceril ésteres de ácidos C₈ a C₂₀ saturados o insaturados, con preferencia, ésteres de polioxietileno de ácidos C₈ a C₂₀ saturados o insaturados, éteres de polioxietileno de ácidos C₈ a C₂₀ saturados o insaturados y polivinilalcoholes o ésteres de sorbitán de ácidos C₁₀ a C₂₀ saturados o insaturados. Con preferencia, el surfactante no iónico es un éster de sorbitán de un ácido C₁₀ a C₂₀ saturado o insaturado, y con más preferencia, el éster de sorbitán es un éster de ácido graso de sorbitán seleccionado entre sorbitán monolaurato, sorbitán monooleato, sorbitán sesquioleato, sorbitán trioleato, sorbitán monopalmitato, sorbitán monoestearato y sorbitán triestearato, o mezclas de los mismos.

Los ésteres de sorbitán adecuados incluyen, por ejemplo, Polisorbato 20, Polisorbato 40, Polisorbato 60, Polisorbato 65, Polisorbato 80, Polisorbato 85, Sorbitán Monolaurato, Sorbitán Mono-oleato, Sorbitán Monopalmitato, Sorbitán Monoestearato, Sorbitán Sesquioleato, Sorbitán Trioleato y Sorbitán Triestearato. El surfactante no iónico más preferido es Polysorbato 80, disponible de ICI Americas bajo el nombre comercial Tween 80, que es una mezcla de ésteres de oleato de sorbitol y anhídridos de sorbitol, que consiste principalmente en el monoéster, condensado con aproximadamente 20 moles de óxido de etileno.

Los copolímeros de bloque adecuados de óxido de etileno y óxido de propileno genéricamente denominados "Poloxámeros" incluyen aquéllos representados por la siguiente estructura química I:



en donde a es un entero que varía desde aproximadamente 10 a aproximadamente 110, con preferencia, desde aproximadamente 12 a 101; con más preferencia, desde aproximadamente 12 a 80; y

b es un entero que varía desde aproximadamente 20 a aproximadamente 60, con más preferencia, desde aproximadamente 20 a aproximadamente 56; también desde aproximadamente 20 a 27.

Los ésteres de glicol y glicerilo adecuados de ácidos grasos incluyen gliceril monooleato y derivados solubles en agua similares.

Los ésteres de polioxietileno adecuados de ácidos grasos (macrogol ésteres) incluyen aceite de ricino de polioxietileno y derivados de aceite de ricino hidrogenados.

Los éteres de polioxietileno adecuados de ácidos grasos (macrogol éteres) incluyen Cetomacrogel 1000, Lauromacrogoles (una serie de lauril éteres de macrogoles de diferentes longitudes de cadena), por ejemplo, Laureth 4, Laureth 9 y Lauromacrogol 400.

La cantidad eficaz de surfactante no iónico en la composición puede variar desde aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml de concentración de la formulación, con más preferencia, desde aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 25 mg/ml, y más preferentemente 10 mg/ml.

Los agentes espesadores hallados adecuados en la presente invención incluyen cualquier agente comercialmente disponible útil para dicho propósito. Goma de xantano, azúcares líquidos, almidones, celulosas y mezclas de los mismos son agentes espesadores preferidos. Es más preferida una combinación de goma de xantano y un azúcar líquido, y es más preferida una combinación de goma de xantano, NF y glucosa, NF. Con preferencia, la goma de xantano está presente en una cantidad de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml, y con más preferencia, la goma de xantano está presente en una cantidad

de aproximadamente 3 mg/ml. Con preferencia, la glucosa NF está presente en una cantidad de aproximadamente 200 a aproximadamente 500 mg/ml, y con más preferencia aproximadamente 350 mg/ml. La cantidad eficaz de agente espesador de la presente invención puede ser aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg/ml, con más preferencia aproximadamente 200 a aproximadamente 500 mg/ml, con mayor preferencia aproximadamente 353 mg/ml. Los agentes espesadores de la presente invención facilitan la suspensión de la formulación luego de la constitución con mínima agitación, y previenen el rápido estancamiento y formación de torta de la suspensión con el transcurso del tiempo.

Los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen aquéllos bien conocidos en el arte, incluyendo agua purificada USP, glucosa líquida, NF y glicerol anhidro. Son más preferidos agua purificada USP y glucosa líquida, NF. El portador farmacéuticamente aceptable puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg/ml, con más preferencia, aproximadamente 200 mg/ml a aproximadamente 400 mg/ml, más preferentemente aproximadamente 350 mg/ml.

Los sistemas buffer adecuados para las formulaciones de la presente invención son aquéllas que mantienen el pH de la suspensión líquida en el rango de aproximadamente 4 a aproximadamente 6, con preferencia en el rango de 4,5 a 5,0, y con mayor preferencia aproximadamente 4,5. Se prefiere el uso de un sistema buffer de citrato de sodio, USP y ácido cítrico, USP. Otros sistemas buffer adecuados pueden utilizarse para mantener el rango de pH deseado de 4 a 6. Los agentes buffer pueden estar presentes en una concentración de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 1,5 mg/ml, con más preferencia, aproximadamente 0,7 a aproximadamente 1,5 mg/ml, con mayor preferencia, aproximadamente 1,1 mg/ml.

Los agentes antiespumantes hallados adecuados en la presente invención incluyen cualquier agente comercialmente disponible útil para tal propósito, incluyendo los polímeros de siloxano lineales metilados de terminación bloque con unidades de trimetilsiloxilo, tales como dimeticona y simeticona, así como también mezclas de dimeticona con una longitud promedio de cadena de 200 a 250 unidades de dimetilsiloxano y gel de sílica. La cantidad eficaz de agentes antiespumantes es una cantidad suficiente para proporcionar una concentración de aproximadamente 2 mg/ml a aproximadamente 4 mg/ml, con preferencia, aproximadamente 3 mg/ml.

Los preservadores solubles en agua hallados útiles en la presente invención incluyen benzoato sódico, citrato sódico y cloruro de benzalconio, así como también otros preservadores solubles en agua farmacéuticamente aceptables. El uso de benzoato sódico como un preservador es preferido. La cantidad eficaz del preservador soluble en agua es una cantidad suficiente para proporcionar una concentración de aproximadamente 0,5 mg/ml a aproximadamente 3 mg/ml, con mayor preferencia aproximadamente 2 mg/ml.

Los agentes opacadores hallados útiles en la presente invención incluyen óxidos metálicos farmacéuticamente aceptables, especialmente dióxido de titanio. La cantidad eficaz del agente opacador es una cantidad suficiente para proporcionar una concentración de aproximadamente 2 mg/ml a aproximadamente 6 mg/ml, con mayor preferencia aproximadamente 4 mg/ml.

Los agentes saborizantes típicos son aquéllos aprobados por la FDA (Administración de Medicamentos y Alimentos) para el uso en productos farmacéuticos endulzados, alimentos, dulces, bebidas y similares; estos materiales imparten sabores tales como uva, cereza, cítrico, durazno, frutilla, goma de mascar, menta y muchos otros. La cantidad eficaz de los agentes saborizantes es una cantidad suficiente para proporcionar una concentración de

aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 6 mg/ml, con mayor preferencia aproximadamente 5 mg/ml.

Los siguientes ejemplos describen composiciones de la presente invención que contienen posaconazol, pero no deben ser interpretados como un límite al alcance de las reivindicaciones.

<u>Ingrediente</u>	<u>Rango de Concentración (mg/ml)</u>
Posaconazol (micronizado)	10-100
Polisorbato 80	5-50
Citrato Sódico, USP, Monohidrato	0,4-0,8
Acido Cítrico, USP, Monohidrato	0,36-0,6
Simeticona, USP	2-4
Goma de Xantano, NF	1-5
Benzoato Sódico, NF	0,5-3
Glucosa Líquida, NF	200-500
Glicerina, USP	50-150
Sabor de Cereza Artificial	2-10
Dióxido de Titanio	2-6
Agua Purificada, USP q. s. ad	—

Los rangos de ingredientes proporcionados anteriormente pueden variarse, como es evidente para una persona experta en el arte.

Ejemplos específicos de una composición dentro del alcance de la invención se exponen a continuación.

Ejemplo 1

<u>Ingrediente</u>	<u>Concentración (mg/ml)</u>
Posaconazol (micronizado)	40

Polisorbato 80	10
Citrato Sódico, USP, Monohidrato	0,6
Acido Cítrico, USP, Monohidrato	0,48
Simeticona, USP	3
Goma de Xantano, NF	3
Benzoato Sódico, NF	2
Glucosa Líquida, NF	350
Glicerina, USP	100
Sabor de Cereza Artificial	5
Dióxido de Titanio	4
Agua Purificada, USP q. s. ad	1 ml

Este ejemplo se prepara de la siguiente manera: cargar aproximadamente 5 % del volumen de lote final de agua purificada a $20 \pm 3^{\circ}\text{C}$ a un recipiente adecuado equipado con un propulsor de mezcladora. Agregar 40 % del polisorbato 80 al agua purificada en la etapa 1, y mezclar hasta disolver. Agregar 40 % de la simeticona y mezclar hasta que se dispersa. Hacer recircular la mezcla en la etapa 3 a través de un microfluidizador, operando a aproximadamente 30.000 ± 5.000 psi ($206,84 \pm 34,47$ MPa) durante aproximadamente 5 pasadas. Agregar adicionalmente 7 % del volumen de lote final de agua purificada a aproximadamente $20 \pm 3^{\circ}\text{C}$, y mezclar durante aproximadamente cinco minutos. Agregar el posaconazol al recipiente en la etapa 5 con mezcla constante. Continuar la mezcla hasta que se dispersa por completo. Hacer recircular la porción de la suspensión de la etapa 6 a través de un microfluidizador, operando a una presión de aproximadamente 30.000 ± 5.000 psi ($206,84 \pm 34,47$ MPa). Procesar el concentrado hasta que la media de las partículas muestra un tamaño de partícula de aproximadamente $1,4 \pm 0,2 \mu\text{m}$, cuando se mide por medio de técnicas de difracción que son conocidas en el arte.

Cuando el tamaño de partícula ha sido logrado, pasar la suspensión a través del microfluidizador y recolectar en un recipiente de tamaño adecuado. Agregar aproximadamente 8-10 % del volumen de lote final de agua purificada (a $20 \pm 3^{\circ}\text{C}$) al recipiente de la alimentación, y pasar a través del microfluidizador operando a aproximadamente 30.000 psi (206,84 MPa). Recoger el enjuague en el recipiente que contiene el concentrado. Agregar aproximadamente 22 % del volumen de lote final de agua purificada ($20 \pm 3^{\circ}\text{C}$) al recipiente con el concentrado, y mezclar durante aproximadamente cinco (5) minutos. Agregar el resto del polisorbato 80 y simeticona, y mezclar durante aproximadamente cinco (5) minutos. Agregar el resto del polisorbato 80 y simeticona, y mezclar durante aproximadamente cinco (5) minutos.

Agregar el benzoato sódico, citrato sódico y ácido cítrico y mezclar durante aproximadamente cinco (5) minutos. Agregar la goma de xantano lentamente con mezcla constante. Continuar la mezcla luego de la adición de la goma de xantano. Dejar que la goma de xantano se hidrate sin mezcla durante 30 minutos. Agregar la glicerina con mezcla constante. Agregar la glucosa líquida lentamente con mezcla constante. Mezclar durante cinco minutos o hasta que se disuelve. Agregar el dióxido de titanio y mezclar usando un homogeneizador adecuado hasta que el ingrediente está completamente disperso. Agregar el sabor de cereza artificial y mezclar durante aproximadamente cinco minutos. Agregar agua purificada a $20 \pm 3^{\circ}\text{C}$, y qs hasta un volumen final, y mezclar hasta que se logra una suspensión uniforme. Recoger aproximadamente 20 ml de muestra para medición de pH y observación física de la suspensión. El pH de la suspensión del Ejemplo 1 fue 5,0.

Ejemplo 2

El Ejemplo 2 es otro ejemplo de una formulación dentro del alcance de la presente invención, preparada utilizando el procedimiento del Ejemplo 1, y tiene un pH de 4,5.

<u>Ingrediente</u>	<u>Concentración (mg/ml)</u>
Posaconazol (micronizado)	40
Polisorbato 80	10
Citrato Sódico, USP, Monohidrato	0,6
Acido Cítrico, USP, Monohidrato	1,5
Simeticona, USP	3
Goma de Xantano, NF	3
Benzoato Sódico, NF	2
Glucosa Líquida, NF	350
Glicerina, USP	100
Sabor de Cereza Artificial	5
Dióxido de Titanio	4
Agua Purificada, USP q. s. ad	1 ml

El índice de sedimentación de la suspensión líquida de la presente invención se determinó como se expone a continuación.

TABLA 1
Suspensión Oral de Posaconazol 40 mg/ml
Índice de Sedimentación

<u>Botella</u> <u>Número</u>	<u>Tiempo</u>	<u>Posaconazol</u> <u>mg/ml</u>	<u>% Fuerza</u> <u>de Rótulo</u>	<u>Benzoato</u> <u>sódico mg/ml</u>	<u>% Fuerza de</u> <u>Rótulo</u>
1	0 min.	39,9	99,8	2,00	100
1	5 min.	40,0	100	1,99	99,5
1	10 min.	40,0	100	2,00	100
1	30 min.	40,0	100	2,00	100

1	60 min.	40,2	101	2,01	101
1	3 días	40,2	101	2,02	101
2	0 min.	39,8	99,5	2,01	101
2	5 min.	39,9	99,8	2,00	100
2	10 min.	40,2	101	2,01	101
2	30 min.	39,8	99,5	1,99	99,5
2	60 min.	40,2	101	2,02	101
2	3 días	40,1	100	2,01	101

Dos botellas que contenían la suspensión de la presente invención se sacudieron y se dejaron reposar. Las botellas luego se muestrearon de inmediato (tiempo cero), luego después de 5 minutos, 10 minutos, 30 minutos, 60 minutos y después de 72 horas (tres días) post sacudido. Se ensayaron los niveles de posaconazol y del preservador (Benzoato sódico) en estas muestras, por HPLC. Los métodos de HPLC de detección son bien conocidos para una persona experta en el arte.

Los resultados del ensayo del preservador y del posaconazol permanecieron constantes, y no cambiaron. Estos variaron desde 39,8 a 40,2 mg/ml (99,5 a 101 %) para el activo, y 1,99 a 2,02 mg/m: (99,5 a 101 %) para el preservador, respectivamente. Los resultados de este experimento se muestran en la Tabla 1 anterior.

No se esperaba que el benzoato sódico sedimentara. Sorprendentemente, el posaconazol no sedimentó después de 3 días.

Por lo tanto, las composiciones de la presente invención poseen tanto facilidad de dispersabilidad como homogeneidad, como queda probado por la estabilidad de las muestras en la Tabla 1.

Luego, se efectuó evaluación de homogeneidad acelerada en la suspensión líquida de la presente invención.

TABLA 2
Suspensión Oral de Posaconazol 40 mg/ml
Homogeneidad

<u>Acelerada</u>		<u>Posaconazol</u>	<u>Benzoato Sódico</u>
<u>Condición</u>	<u>Punto de Tiempo</u>	<u>% Fuerza de Rótulo</u>	<u>% Fuerza de Rótulo</u>
Inicial	Inicial	103; 102; 104	105; 102, 103
30 H (30°C/60%HR)	3 Meses	103; 105; 104	103; 107; 105
HR4 (40°C/75%HR)	3 Meses	102; 104; 103	104; 106; 106
30 H	6 Meses	102; 101; 102	103; 101; 102
HR4	6 Meses	102; 102; 102	101; 101; 102
25 H	12 Meses	104; 104; 104	101; 100; 100
25 H	24 Meses	104; 104; 104	101; 101; 101

* Sacudiendo y recibiendo la dosis por instrucción de paciente.

Estos datos (experimento de índice de sedimentación) concordaron con los datos de estabilidad de tiempo real (hasta 6 meses a 40°C/75%HR y hasta 24 meses a 25°C/60 %HR) que se muestran en la Tabla 2. Los resultados de homogeneidad del ensayo, sorprendentemente, permanecieron consistentemente homogéneos y prácticamente sin cambiar.

Después de 6 meses a 40°C/75 % HR, los resultados de homogeneidad variaron desde 40,7 a 40,8 mg/ml (101 %) para el activo y 2,01 a 2,03 mg/ml (101 a 102 %) para el preservador, respectivamente. Estos resultados se obtuvieron

sin consideración de la porción de la botella ensayada, es decir, parte superior, o inferior de la botella. Por lo tanto, puede concluirse que la suspensión fue homogénea en toda la botella, aún luego de la exposición relativamente larga a condiciones de estabilidad acelerada.

Luego de 24 meses a 25°C/60 % HR, los resultados de homogeneidad variaron desde 41,5 a 41,6 mg/ml (104 %) para el activo y 2,01 mg/ml (101 %) para el preservador, respectivamente. Estos resultados se obtuvieron sin consideración de la porción de la botella ensayada, es decir, parte superior, o inferior de la botella. Por lo tanto, puede concluirse que la suspensión fue homogénea en toda la botella, aún luego de la exposición de largo plazo (24 meses) a 25°C/60 % HR.

La biodisponibilidad se define como el índice y el alcance que el ingrediente de droga activa o porción terapéutica es absorbida por la circulación sistémica desde una forma de dosificación administrada, comparada con un estándar o control.

El valor C_{max} se define como la concentración máxima del compuesto antifungal medida (es decir, "pico") en el suero de plasma.

Las formulaciones de la presente invención poseen la ventaja de que tienen una incrementada biodisponibilidad y menor variabilidad que las formulaciones previas.

La relativa biodisponibilidad de la suspensión oral de posaconazol fue comparada con una forma de dosificación sólida de posaconazol en individuos sanos.

El primer objetivo fue determinar la relativa biodisponibilidad de posaconazol suministrado como una suspensión oral, comparada con una formulación sólida oral cuando es administrada con un desayuno alto en grasas. El segundo objetivo fue determinar el efecto de alimentos altos en grasas y sin

grasas en relación a las condiciones de ayuno sobre la biodisponibilidad oral del compuesto de fórmula I, cuando se suministró como una suspensión oral.

Veinte individuos sanos completaron este estudio aleatorizado, de rótulo abierto, de cruce de 4 sentidos, de biodisponibilidad de dosis individual y efecto de alimento, de posaconazol. Los individuos recibieron cada uno de los siguientes cuatro tratamientos separados por al menos un período de aclaramiento de 7 días:

Tratamiento A:	200 mg del compuesto de fórmula I en la suspensión oral de esta invención (5 ml) luego de un ayuno de 10 horas.
Tratamiento B:	200 mg del compuesto de fórmula I en la suspensión oral de esta invención (5 ml) con un desayuno alto en grasas estandarizado.
Tratamiento C:	200 mg del compuesto de fórmula I en la suspensión oral de esta invención (5 ml) con un desayuno sin grasas estandarizado.
Tratamiento D:	2 x 100 mg del compuesto de fórmula I en las tabletas (formulación de co-precipitado de la Patente Norteamericana No. 5.834.472), con un desayuno alto en grasas estandarizado.

Los individuos se aleatorizaron para o bien permanecer en ayuno (Tratamiento A), para recibir un desayuno alto en grasas estandarizado (Tratamiento B o D), o un desayuno sin grasas estandarizado (Tratamiento C). Las comidas se consumieron en un período de 20 minutos antes de la administración de droga de la mañana, y los individuos recibieron el tratamiento apropiado dentro de 5 minutos de la finalización del desayuno.

Se recogieron muestras de sangre (6 ml) en tubos heparinizados para cada tratamiento, inmediatamente antes de la dosificación (0 hora), y a 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 36, 48 y 72 horas luego de la dosificación. La sangre se

centrifugó a 4°C, y se almacenó el plasma a -20°C o temperatura inferior hasta el ensayo. Se ensayaron las concentraciones de plasma de posaconazol utilizando un ensayo cromatográfico líquido de alto rendimiento validado, con un LOQ de ng/ml.

Se utilizaron los datos de concentración de plasma-tiempo individuales para el análisis farmacocinético, utilizando métodos independientes de modelo. La concentración máxima (C_{max}) y tiempo de concentración máxima (T_{max}) fueron los valores observados. El área bajo la curva de concentración de plasma-tiempo desde tiempo cero al tiempo de muestreo cuantificable final [AUC(t_f)] se calculó utilizando el método trapezoide lineal, y fue extrapolado a infinito (I), de la siguiente manera:

$$AUC(I) = AUC(t_f) + \frac{C(t_f)}{K}$$

donde C(t_f) es la concentración estimada determinada desde regresión lineal a tiempo, t_f.

El aclaramiento del cuerpo total se calculó por lo siguiente:

$$CL = \text{Dosis} / AUC(I)$$

El volumen evidente de distribución (V_{darea/F}) se calculó a partir de la relación del aclaramiento de cuerpo total a la constante de índice de fase terminal (K).

Se calcularon estadísticas de resumen para la formulación de suspensión de plasma de la presente invención, comparada con una información de concentración de formulación-tiempo de tableta del arte previo, en cada punto de tiempo, y los parámetros farmacocinéticos derivados. La escala original y valores C_{max} y AUC log-transformados se analizaron usando un análisis de variación (ANOVA). Los efectos debidos a individuo, fase y tratamiento fueron extraídos.

La información de concentración de plasma-tiempo y los parámetros farmacocinéticos para el compuesto de fórmula I se citan en las Tablas 3 y 4, y se representan gráficamente en las Figuras 1 y 2.

Todos los individuos tuvieron concentraciones de hora 0 el Día 1 informadas como a continuación el LOQ (5 ng/ml), excepto el Individuo 20 en las Fases 3 y 4, que tuvo niveles cuantificables de posaconazol a 0 hora para los Tratamientos B y A de 8,5 y 22,5 ng/ml, respectivamente. Estos niveles se deben con mayor probabilidad a un efecto residual de la acumulación de dosis previas.

Se proporciona un resumen de los parámetros farmacocinéticos medios^a, en la tabla a continuación:

Tabla 3

Paráme- tro	Unidad	Tableta		Suspensión					
		Alta Grasa D		10 h Ayuno A		Alta Grasa B		Sin Grasa C	
		Media	% CV	Media	% CV	Media	% CV	Media	% CV
Cmax	ng/ml	413	33	132	50	512	34	378	43
Tmax	Hr	5,5	32	5,01	49	4,8	9	4,1	21
AUC(tf)	ng- hr/ml	10304	41	3553	36	13885	41	9511	38
AUC(l)	ng- hr/ml	11832	39	4179	31	15059	26	10753	35
t ½	hr	21,0	15	23,5	25	23,0	19	22,2	18

a: medias balanceadas, n = 20 excepto para AUC(l) y t ½ , n = 15

Posaconazol fue lentamente absorbido; los valores Tmax medios variaron desde 4,1 a 5,5 horas. Posaconazol fue lentamente eliminado con un t ½ terminal

medio de aproximadamente 22 horas, que fue independiente del tratamiento. Este estudio fue conducido para evaluar la biodisponibilidad de la suspensión oral de posaconazol (Tratamiento B), comparada con una formulación de tableta (Tratamiento D), ambas suministradas con un alimento alto en grasas. Los resultados, basados en información log-transformada, se muestran a continuación:

Tabla 4

Parámetro	Tratamientos suministrados luego de desayuno alto en grasas	Media geométrica	Biodisponibilidad relativa (%)	90 % Intervalo de Confianza
Cmax	Suspensión Tableta	485 ng/ml 394 ng/ml	123,3	104-106
AUC(tf) ^a	Suspensión Tableta	13141 ng.hr/ml 9624 ng.hr/ml	136,5	119-156

a: AUC(tf) se usó para comparaciones estadísticas debido a que pudo ser calculado para todos los tratamientos para todos los individuos.

b: Suspensión en relación a tableta.

En promedio, la formulación de suspensión de la presente invención produjo un incremento del 23 % en Cmax y un incremento del 36 % en AUC(tf), comparado con la tableta del arte previo.

El objetivo secundario del estudio fue evaluar el efecto del alimento alto en grasas (Tratamiento B) y del alimento sin grasas (Tratamiento C) comparados con el ayuno (Tratamiento A), sobre la biodisponibilidad oral de posaconazol

administrado como una suspensión oral. Los resultados, en base a información log-transformada, se muestran a continuación:

Tabla 5

Parámetro	Tratamientos de suspensión	Media geométrica	Biodisponibilidad relativa ^a (%)	90 % Intervalo Confianza
Cmax (ng/ml)	Alto en grasas	485	417	352-493
	Sin grasas	345	296	250-350
	Ayuno	116	—	—
AUC(t _f) (ng.hr/ml)	Alto en grasas	13141	392	343-448
	Sin grasas	8857	264	231-302
	Ayuno	3352	—	—

a: Expresado como un porcentaje de Tratamiento A - Suspensión/Ayuno.

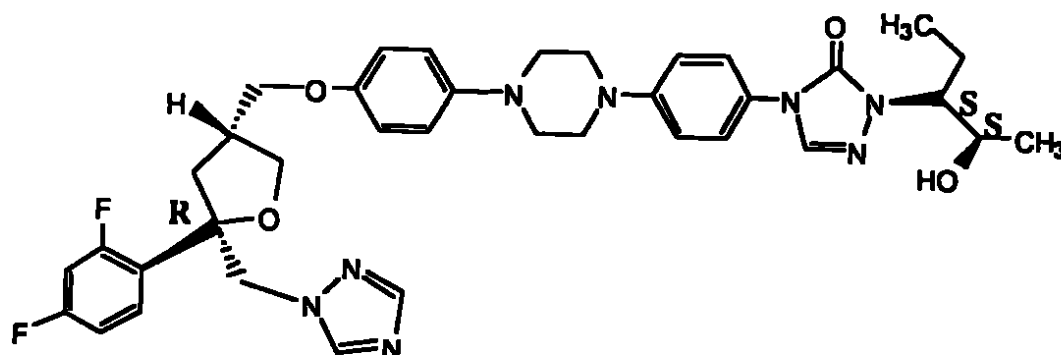
Un desayuno alto en grasas produjo un incremento de 4 veces en la biodisponibilidad de posaconazol suministrado en una suspensión. Esto fue consistente con los resultados de un estudio previo donde el alimento incrementó significativamente la biodisponibilidad de posaconazol 3-5 veces, tanto para formulaciones de tabletas como de cápsulas. El efecto de un desayuno sin grasas (Tratamiento C) comparado con el ayuno (Tratamiento A) fue menor, con un incremento de 2,5-3 veces en la biodisponibilidad.

Pueden hacerse muchas modificaciones y variaciones de esta invención sin alejarse de su espíritu y alcance, como será evidente para el experto en el arte. Las realizaciones específicas que se describen en la presente se ofrecen a modo de ejemplo solamente, y la invención sólo debe ser limitada por los términos de las reivindicaciones adjuntas junto con el alcance completo de equivalentes a los cuales dichas reivindicaciones tienen derecho.

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descripto y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

1. Una suspensión líquida que comprende una cantidad antifungal eficaz del compuesto micronizado representado por la fórmula estructural química I, que comprende:



por lo menos un agente espesador, por lo menos un surfactante no iónico y un portador líquido farmacéuticamente aceptable.

2. La suspensión líquida de la reivindicación 1, en donde el por lo menos un surfactante no iónico es un copolímero de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno, glicol o gliceril ésteres de ácidos C₈ a C₂₀ saturados o insaturados, ésteres de polioxietileno de ácidos C₈ a C₂₀ saturados o insaturados, éteres de

polioxietileno de ácidos C_8 a C_{20} saturados o insaturados, polivinilalcoholes o ésteres de sorbitán de ácidos C_{10} a C_{20} saturados o insaturados.

3. La suspensión líquida de la reivindicación 1, en donde el por lo menos un surfactante no iónico es un derivado de polioxietileno de un éster de sorbitán de un ácido C_{10} a C_{20} saturado o insaturado.

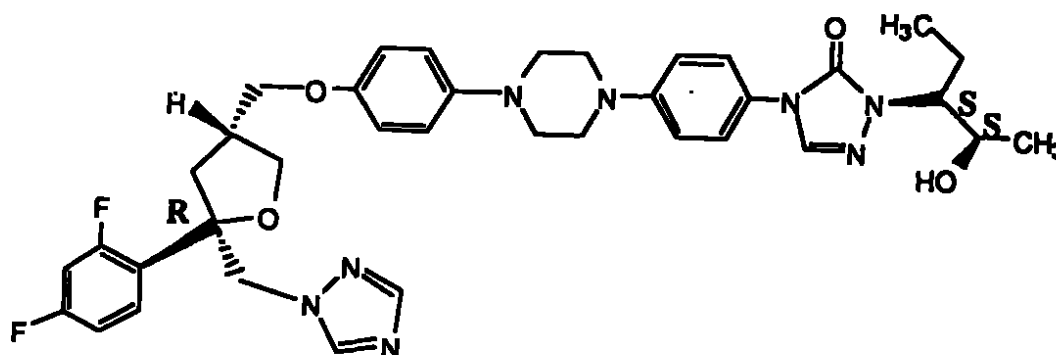
4. La suspensión líquida de la reivindicación 1, en donde el por lo menos un agente espesador se selecciona entre goma de xantano, azúcares líquidos, almidones, celulosas y mezclas de los mismos.

5. La suspensión líquida de la reivindicación 1, en donde se usa una combinación de goma de xantano y un azúcar líquido, como el por lo menos un agente espesador.

6. La suspensión líquida de la reivindicación 1, en donde el compuesto micronizado de fórmula I tiene un tamaño de partícula medio de aproximadamente 1200 a aproximadamente 1600 nm.

7. Una suspensión líquida que comprende:

(a) una cantidad antifungal eficaz del compuesto micronizado representado por la fórmula estructural química I:

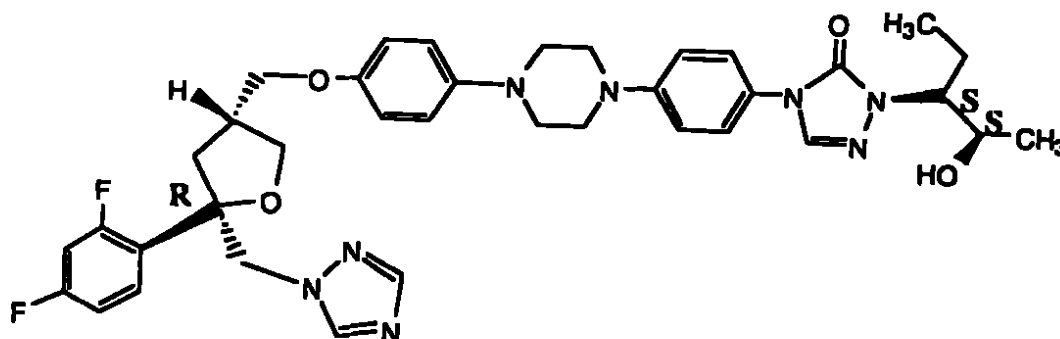


- (b) una cantidad eficaz de por lo menos un agente espesador;
 - (c) una cantidad de un sistema buffer eficaz para mantener el pH del sistema en el rango de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 6,0;
 - (d) una cantidad eficaz de por lo menos un surfactante no iónico; y
 - (e) un portador líquido farmacéuticamente aceptable.
8. La suspensión líquida de la reivindicación 7, en donde el por lo menos un surfactante no iónico es un derivado de polioxietileno de un éster de sorbitán de un ácido C₁₀ a C₂₀ saturado o insaturado.
9. La suspensión líquida de la reivindicación 7, en donde el éster de sorbitán es un éster de ácido graso de sorbitán seleccionado entre sorbitán monolaurato, sorbitán monooleato, sorbitán sesquioleato, sorbitán trioleato, sorbitán monopalmitato, sorbitán monoestearato y sorbitán triestearato, o mezclas de los mismos.
10. La suspensión líquida de la reivindicación 7, en donde el por lo menos un agente espesador se selecciona entre gomas, azúcares líquidos, almidones, celulosas y mezclas de los mismos.
11. La suspensión líquida de la reivindicación 7, en donde se usa una combinación de una goma de xantano y un azúcar líquido, como el por lo menos un agente espesador.
12. La suspensión líquida de la reivindicación 7, en donde se usa una combinación de una goma de xantano y una glucosa líquida, como el agente espesador.
13. La suspensión líquida de la reivindicación 7, en donde el sistema buffer comprende citrato sódico y ácido cítrico.
14. La suspensión líquida de la reivindicación 7, en donde el portador líquido farmacéuticamente aceptable es una combinación de agua purificada, glucosa y glicerina.

15. La suspensión líquida de la reivindicación 7, en donde el compuesto micronizado de fórmula I tiene un tamaño de partícula medio de aproximadamente 1200 nm a aproximadamente 1600 nm.

16. Una suspensión líquida que comprende:

(a) una cantidad antifungal eficaz del compuesto micronizado que comprende la fórmula estructural química I:



en donde el compuesto micronizado de fórmula I tiene un tamaño de partícula medio en el rango de aproximadamente 1200 nm a aproximadamente 1600 nm,

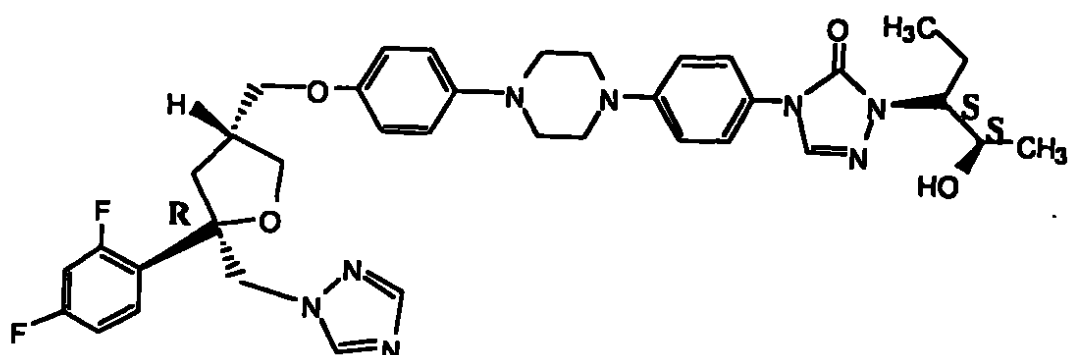
(b) una cantidad eficaz de un derivado de polioxietileno de ésteres de sorbitán de ácidos C₁₂ a C₁₈ saturados o insaturados;

(c) una cantidad eficaz de un sistema buffer suficiente para mantener un pH en el rango de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 6,0;

(d) una cantidad eficaz de una combinación de dos agentes espesadores, en donde uno es un azúcar líquido; y

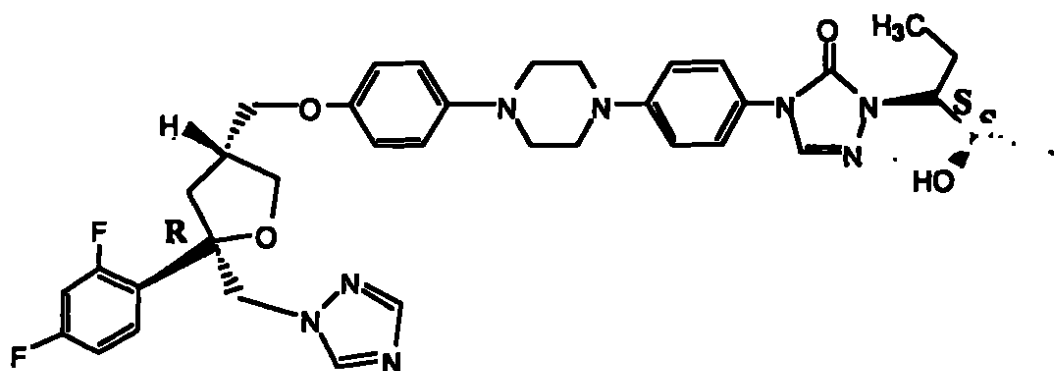
(e) un portador líquido farmacéuticamente aceptable.

17. El uso de partículas micronizadas del compuesto de fórmula estructural química I:



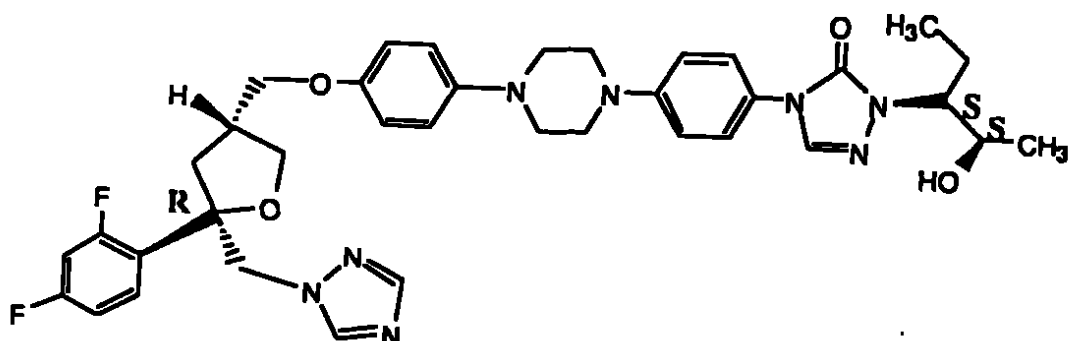
para la preparación de un medicamento en la forma de una suspensión oral para el tratamiento y/o prevención de una infección fungal en un mamífero, que comprende una cantidad antifungal eficaz del compuesto de fórmula I y por lo menos un agente espesador y un surfactante no iónico en un portador farmacéuticamente aceptable.

18. Una suspensión que comprende una cantidad eficaz antifungal de las partículas micronizadas del compuesto que comprende la fórmula estructural química I:



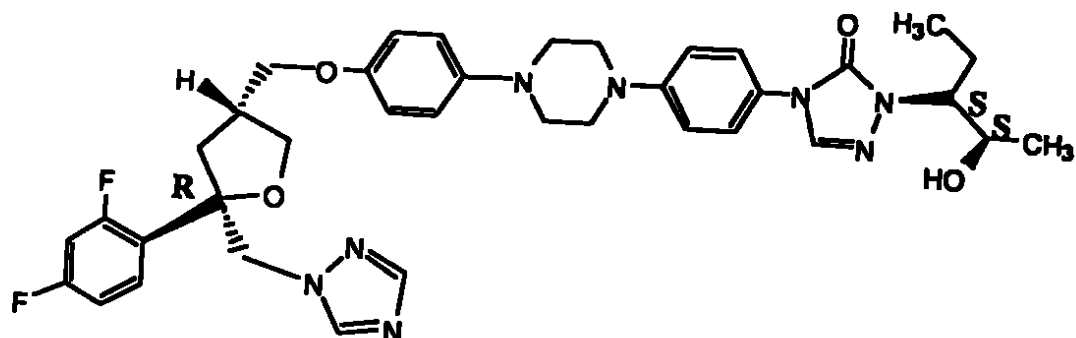
por lo menos un agente espesador y un surfactante no iónico en un portador líquido farmacéuticamente aceptable.

19. Una composición de material que comprende partículas micronizadas del compuesto representado por la fórmula estructural I



y por lo menos un surfactante no iónico.

20. Una composición de material que comprende partículas micronizadas del compuesto representado por la fórmula estructural química I:

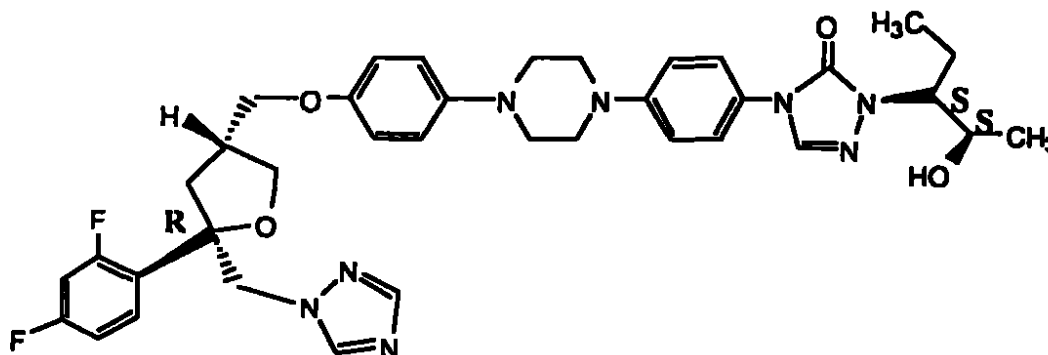


en suspensión.

p. p. SCHERING CORPORATION

RESUMEN

Se describe una suspensión líquida que comprende una cantidad antifungal eficaz del compuesto micronizado representado por la fórmula estructural química I:



por lo menos un agente espesador, un surfactante no iónico y un portador líquido farmacéuticamente aceptable.

FIG. 1

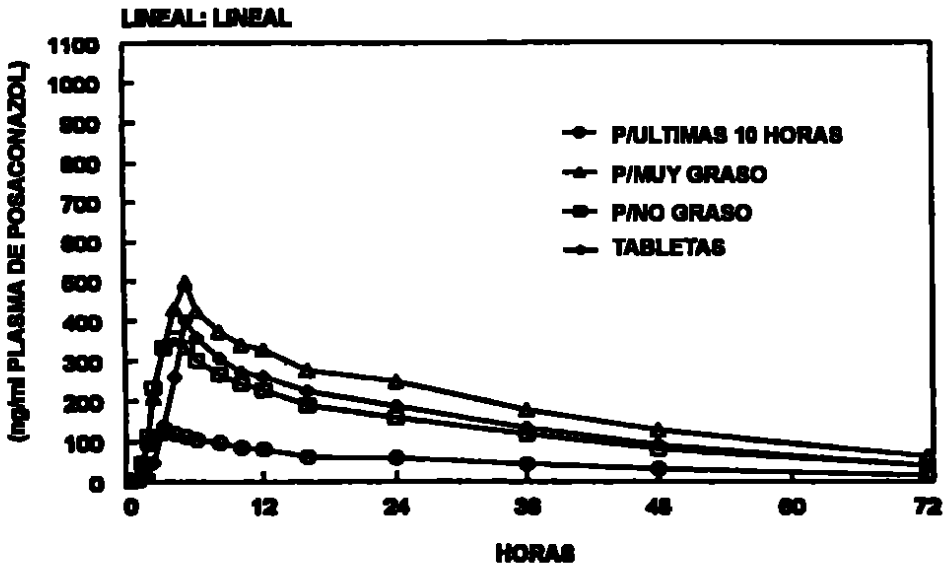
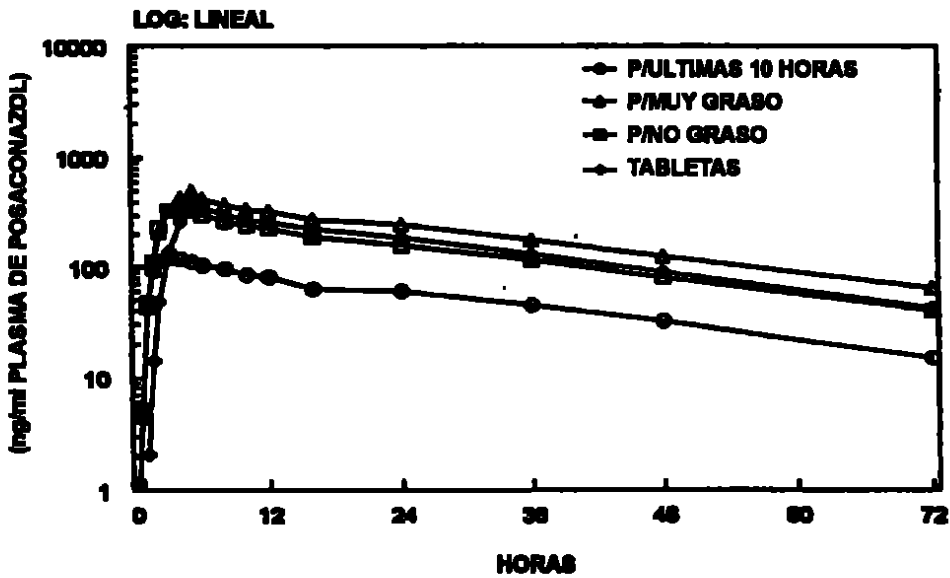


FIG. 2



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalized Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference PD0996K	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/US 02/ 10093	International filing date (day/month/year) 01/04/2002	Priority date (day/month/year) 03/04/2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A01N43/653		
Applicant SCHERING CORPORATION et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consists of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

I ☒ Basis of the report

II ☐ Priority

III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

IV ☐ Lack of unity of invention

V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

VI ☐ Certain documents cited

VII ☐ Certain defects in the international application

VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 08/10/2002	Date of completion of this report 15/01/2003
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer BYWATER M R Tel. (+49-89) 2399 2828

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) P20476 (October 2002)



I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

V. Reasoned statement under Rule 68.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).

PATENT COOPERATION TREATY

ACTION RESPONDED TO
DATE _____
ATTY INITIALS _____

000069

70

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

DEPARTMENT
RECEIVED

PCT

To:

HOFFMAN, Thomas D.
SCHERING-PLOUGH CORPORATION
PATENT DEPARTMENT K-6-1-1990
2000 Galloping Hill Road
Kenilworth, NJ 07033-0530
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

NOV 4 2002

WRITTEN OPINION

Response due: Dec. 28, 2002
(PCT Rule 66)

Date of mailing
(day/month/year)

28/10/2002

Applicant's or agent's file reference
PD0996K

REPLY DUE
within 2 / 00 months/days
from the above date of mailing

International application No.

PCT/US 02/ 10093

International filing date (day/month/year)

01/04/2002

Priority date (day/month/year)

03/04/2001

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC

A01N43/653

Applicant

SCHERING CORPORATION et al.

1. This written opinion is the first drawn up by this International Preliminary Examining Authority.

2. This opinion contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the opinion
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

3. The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension, see Rule 66.2(d).

How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.8 and 66.9.

Also For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4. For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4btr. For an informal communication with the examiner, see Rule 66.6.

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.

4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.2 is: 03/08/2003

Name and mailing address of the IPEA/

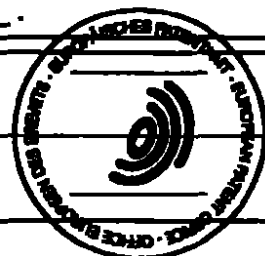


European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epnu d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

Examiner

Formalities officer
(incl. extension of time limits)
Tel. (+49-89) 2399 2828



I. Basis of the opinion

1. The basis of this written opinion is the application as originally filed.

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

1. In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claims references).
2. If amendments are filed, the applicant should comply with the requirements of Rule 66.8 PCT and indicate the basis of the amendments in the documents of the application as originally filed (Article 34 (2) (b) PCT) otherwise these amendments may not be taken into consideration for the establishment of the international preliminary examination report. The attention of the applicant is drawn to the fact that if the application contains an unnecessary plurality of independent claims, no examination of any of the claims will be carried out.

NB: Should the applicant decide to request detailed substantive examination, then an international preliminary examination report will normally be established directly. Exceptionally the examiner may draw up a second written opinion, should this be explicitly requested.

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 03-422

Efectuada el día 22 de septiembre del 2003, de un documento escrito en Inglés, al cual para su identificación se le estampa el sello de Sergio Andrés Rueda Iglesias, Traductor e Intérprete Oficial según consta en el Certificado de Idoneidad Profesional No. 0068 expedido por la Universidad Nacional de Colombia el 26 de febrero del 2001 y en la Resolución No. 0138 expedida por el Ministerio de Justicia y del Derecho el 11 de febrero de 2002.

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES

De la
AUTORIDAD INTERNACIONAL DEL EXAMEN PRELIMINAR

Para: HOFFMAN, Thomas D. SCHERING - PLOUGH CORPORATION Departamento de Patentes 2000 Galloping Hill Road Kenilworth, NJ 07033-0530 Estados Unidos de América		NOTIFICACIÓN DE LA TRANSMISIÓN DEL INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL (PCT Regla 71.1)	
Aparece sello de recibido por el Departamento de Patentes estampado el 27 de enero de 2003		Fecha de porte: 20.01.2003	
Referencia del Expediente del Solicitante o del Agente: PDO996K		NOTIFICACIÓN IMPORTANTE	
Solicitud Internacional No. PCT/US 02/10093	Fecha de Presentación Internacional: 01/04/2002	Fecha de Prioridad: 03/04/2001	
Solicitante: SCHERING CORPORATION y otros.			

1. Al solicitante por el presente se le notifica que esta Autoridad Internacional del Examen Preliminar transmite con el presente el informe del examen preliminar y sus anexos, si los hubiere, establecidos sobre la solicitud internacional.

SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
 C. G. C.
 TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL
 ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
 RESOLUCIÓN No. 0138 DE FEBRERO 11, 2002
 MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

2. Una copia de este informe con sus anexos, si los hubiere, está siendo transmitida a la Oficina Internacional para que se comuniquen a todas las Oficinas elegidas.

3. Cuando lo solicite cualquiera de las Oficinas elegidas, la Oficina Internacional preparará una traducción al inglés del informe (pero no de los anexos) y enviará esa traducción a las mencionadas Oficinas.

4. **RECORDATORIO**

El solicitante debe ingresar a la fase nacional ante cada Oficina elegida cumpliendo determinados actos (presentando traducciones y pagando derechos nacionales) dentro de los 30 meses siguientes a la fecha de prioridad (o posteriormente en algunas Oficinas) Artículo 39(1)) (ver también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional con el Formato PCT/IB/301).

Cuando se deba suministrar una traducción de la solicitud internacional a una Oficina elegida, esa traducción debe contener una traducción de cualquiera de los anexos para incluirla en el informe internacional del examen preliminar. Es responsabilidad del solicitante preparar y suministrar esa traducción directamente a cada una de las Oficinas concernientes.

SERGIO ANDRES RIVERA IGLESIAS
C. C. 300.000.000
TRADUCCIONES OFICIALES
ESPAÑOL
RESOLUCIÓN No. 11.2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

Para mayores detalles sobre los límites de tiempo aplicables y sobre los requisitos de las Oficinas elegidas, ver el Volumen II de la Guía del Solicitante para el Tratado de Cooperación de Patentes (PCT).

La atención del solicitante se centra en el Artículo 33 (5), que estipula que el criterio de novedad, paso inventivo y aplicabilidad industrial descrito en el Artículo 33(2) únicamente cumple con los propósitos de examen preliminar internacional, y que "Cualquier País Contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes, para propósitos de decidir si en ese País el invento reivindicado es patentable o no" (también ver Artículo 27(5)). Los criterios adicionales pueden incluir como por ejemplo excepciones de patentabilidad y los requisitos de facilitar la revelación y la claridad y sustento de las reivindicaciones.

Nombre y dirección postal de la IPEA/

Oficina Europea de Patentes
D-80298 Munich

Tel. (+49-89)2399-0 Telex: 523656 epmu d

Fax: (+49-89)2399-4465

Funcionario autorizado:

FERRO VASCONCELOS M.

Tel. (+49-89)2399 2828

SERGIO ANDRES RUEDA IGLESIAS

C. C. E. J. 113
TRADUCTO : E. J. 113 OFICIAL
ESPAÑOL : E. J. 113 OFICIAL
RESOLUCIO. No. 01. FEBRERO 11, 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

000874
75

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)

De la
AUTORIDAD INTERNACIONAL DEL EXAMEN PRELIMINAR

(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

(Informe Racionalizado de acuerdo con la Notificación del
Presidente de EPO publicada en el OJ11/2001)

Referencia del Expediente del Solicitante o del Agente: PDO996K		PARA ACCIONES ADICIONALES: Ver la Notificación de Transmisión del Informe de Examen Preliminar (Formato PCT/IPEA/416)
Solicitud Internacional No. PCT/US 02/10093	Fecha de Presentación Internacional: 01/04/2002	Fecha de Prioridad: 03/04/2001
Clasificación Internacional de Patente (IPC), o clasificación nacional e IPC: A01N43/653		
Solicitante: SCHERING CORPORATION y otros.		

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido
preparado por esta Autoridad Internacional para Exámenes
Preliminares y se transmite al solicitante conforme al
Artículo 36.

2. Este INFORME consiste de un total de 2 hojas, incluida
esta cubierta.

3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con lo
siguiente:

SERGIO ANDRES RUEDA IGLESIAS
C. C. S. J. 1.1.3
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCION No. C-0372, 23 DE FEBRERO 11, 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

I. ☒ Base del Informe

...

V. ☒ Declaración razonada conforme al Artículo 35(2) con relación a la novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que soportan esta declaración.

Fecha de Presentación de la Solicitud: 08/10/2002

Fecha de Terminación de este Informe: 15/01/2003

Nombre y dirección postal de la IPEA:

Oficina Europea de Patentes

D-80298 Munich

Tel. (+49-89)2399-0 Telex: 523656 epmu d

Fax: (+49-89)2399-4465

Funcionario autorizado:

BYWATER M R

Tel. (+49-89)2399 2828

INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/US 02/10093

I. Base del Informe

1. La base de este examen internacional preliminar es la solicitud originalmente presentada.

SERGIO ANDRÉS MUÑOZ IGLESIAS

5

E
RESOLUCION No. 0122 del 11 de mayo de 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

77

000076

V. Declaración razonada conforme a la Regla 66.2(a) (ii) con relación a la novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial.

A la luz de los documentos citados en el informe de búsqueda internacional, se considera que el invento, tal como se define por lo menos en algunas de las reivindicaciones, no parece cumplir con los criterios mencionados en el Artículo 33(1) del Tratado de Cooperación de Patentes (PCT), es decir que no parece ser novedoso ni involucrar pasos inventivos (ver informe de búsqueda internacional, y en particular los documentos citados X y/o Y y las correspondientes referencias a las reivindicaciones).

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES

De la
AUTORIDAD INTERNACIONAL DEL EXAMEN PRELIMINAR

Para: HOFFMAN, Thomas D. SCHERING - PLOUGH CORPORATION Departamento de Patentes 2000 Galloping Hill Road Kenilworth, NJ 07033-0530 Estados Unidos de América Aparece sello de recibido por el Departamento de Patentes estampado el 4 de noviembre de 2002	OPINIÓN ESCRITA (PCT Regla 66) La respuesta se vence el 28 de diciembre de 2002 Fecha del porte: 28/10/2002
---	---

SERGIO ANDRES RUEDA IGLESIAS
C. C. 83 2.773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCION No. 0139 DE FEBRERO 11, 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

Referencia del Expediente del Solicitante o del Agente: PDO996K		La respuesta se vence dos meses después de la fecha de porte arriba indicada
Solicitud Internacional No. PCT/US 02/10093	Fecha de Presentación Internacional: 01/04/2002	Fecha de Prioridad: 03/04/2001
Clasificación Internacional de Patente (IPC), o clasificación nacional e IPC: A01N43/653		
Solicitante: SCHERING CORPORATION y otros.		

1. Esta es la primera opinión escrita redactada por esta Autoridad Internacional para el Examen Preliminar.

2. Este informe contiene indicaciones relacionadas con lo siguiente:

I. ☒ Base de la Opinión

...

V. ☒ Declaración razonada conforme a la Regla 66.2(a)(ii) con relación a la novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que soportan esta declaración.

3. Al solicitante por el presente se le invita a responder esta opinión.

Cuándo? Dentro del plazo arriba indicado. Antes de la expiración de ese término el solicitante podrá solicitar a esta Autoridad que le otorgue una prórroga; ver Regla 66.2(d)

SERGIO ANDRES RUEDA IGLESIAS

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCION No. 0138 DE FEBRERO 11, 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

Cómo? Presentando una contestación pro escrito acompañada, cuando se apropiado, por las modificaciones de acuerdo con la Regla 66.3. Para el formato e idioma de las modificaciones, ver Reglas 66.8 y 66.9.

También para una oportunidad adicional para presentar modificaciones, ver Regla 66.4. Para la obligación del examinador de considerar las modificaciones y/o argumentos, ver Regla 66.4 bis. Para una comunicación informal con el examinador, ver Regla 66.6.

Si no se presenta una respuesta, el reporte del examen internacional preliminar se establecerá sobre la base de esta opinión.

4. La fecha final para la cual se debe establecer el informe internacional del examen preliminar de acuerdo con la Regla 69.2 es el 03/08/2003.

Nombre y dirección postal de la IPEA:

Oficina Europea de Patentes
D-80298 Munich
Tel. (+49-89)2399-0 Telex: 523656 epmu d
Fax: (+49-89)2399-4465

Funcionario autorizado:

Examinador, Funcionario de Formalidades
(incl. la prórroga de los límites de tiempo)
Tel. (+49-89)2399 2828

SERGIO ANDRES RUEDA IGLESIAS

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCIÓN No. 01397 FEBRERO 11, 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

OPINIÓN ESCRITA

Solicitud Internacional No.
PCT/US 02/10093

I. Base de la Opinión

1. La base de esta opinión escrita es la solicitud originalmente presentada.

V. Declaración razonada conforme a la Regla 66.2(ii) con relación a la novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial.

1. A la luz de los documentos citados en el informe de búsqueda internacional, se considera que el invento, tal como se define por lo menos en algunas de las reivindicaciones, no parece cumplir con los criterios mencionados en el Artículo 33(1) del Tratado de Cooperación de Patentes (PCT), es decir que no parece ser novedoso ni involucrar pasos inventivos (ver informe de búsqueda internacional, y en particular los documentos citados X y/o Y y las correspondientes referencias a las reivindicaciones).

2. Si se presentan modificaciones, el solicitante de cumplir con los requisitos de la Regla 66.8 del PCT e indicar la base

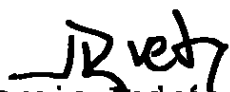
SERGIO ANDRES RUEDA IGLESIAS
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL, INGLÉS / ESPAÑOL
RESOLUCION No. 0138 DE FEBRERO 11, 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

000080
81

de las mismas en los documentos de la solicitud tal como originalmente se presentó (Artículo 34(2)(b) del PCT); de otra manera esas modificaciones no se podrán tener en consideración para establecer el Informe del Examen Preliminar Internacional. Se llama la atención del solicitante al hecho de que si la solicitud contiene una pluralidad innecesaria de reivindicaciones independientes, no se llevará a cabo ningún examen de cualquier reivindicación.

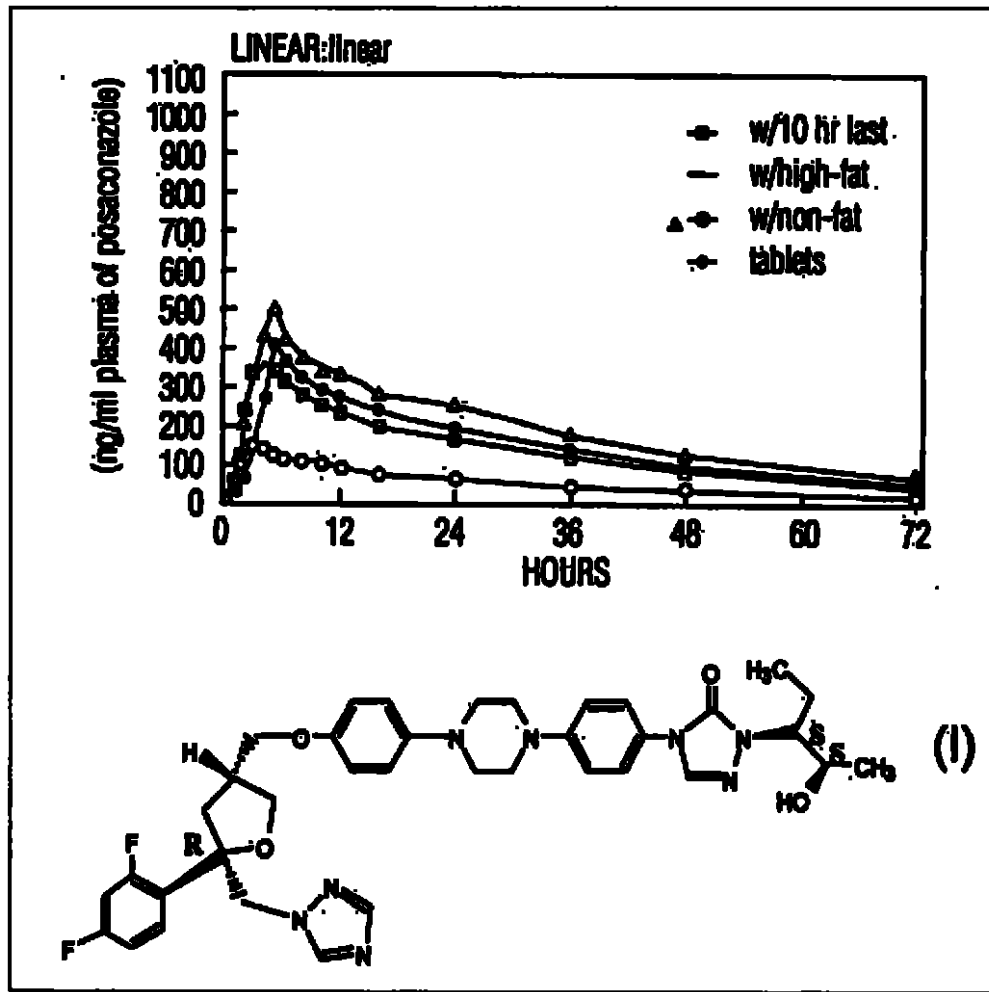
NB: Si el solicitante decide solicitar un examen sustantivo detallado, entonces normalmente se establecerá en forma directa el Informe Internacional del Examen Preliminar. Excepcionalmente el examinador podrá redactar una segunda opinión por escrito si esto se le solicita explícitamente.

Es traducción fiel y completa efectuada por:


Sergio Andrés Rueda Iglesias
C.C. 80.424.773 de Bogotá

SERGIO ANDRES RUEDA IGLESIAS
C. C. 80.424.773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCION No. 0138 DE FEBRERO 11.2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

ANEXO ARTE FINAL 12 x 12



30
82
83

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:

Fecha:

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03088515 00000000 Folios: 81
Fecha (MM): 2003-10-03 17:14:29
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FINE NNC1 411 PRESENTAC
Dependencias 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



83
84

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
ALVARO CORREA ORDOÑEZ
Apoderado
SCHERING CORPORATION

Oficio N° 05984

ASUNTO:	Radicación N°	03-88515
	Solicitud Internacional	PCT/US2002/10093
	Fecha inicio fase nacional	03/11/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- ☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).
- ☐ El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 14 NOV. 2003.