

Q.F. ...



Libertad y Orden

REPÚBLICA DE COLOMBIA
DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT
PATENTE DE INVENCION



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

06-74307

**TITULO: COMBINACION DE VIRICONAZOL Y UN ANTIFUNGICO INHIBIDOR
DE LA CYP2C19**

SOLICITANTE: PFIZER INC.

DIRECCIÓN: 235 East 42 nd Street, New York, NY 10017 E.A.U.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ, Julio 28 de 2006

P2006/000139

SS

OLARTE RAISBECK



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-074307-00000-0000
Fec: 2005-07-29 17:17:34 Dep. 2020 NUCREACION
Trib. 11 PATENTE/II
Eve: 379 FASE NACIONAL II
Art 411 PRESENTACION Folios 79

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

04-09-06

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: PFIZER INC

Dirección: 235 East 42nd Street, New York, NY
10017 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE
Lugar de Constitución: Delaware, Estados
Unidos de América.

Teléfono: _____ Fax: _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: MICHAEL JOHN HUMPHREY

Dirección: Ramsgate Road, Sandwich Kent, CT13 9NJ Reino Unido

Nacionalidad o Domicilio: Britanica

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/000098

Fecha Enero 13, 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/084671

Fecha Septiembre 15, 2005

6

Título (54) COMBINACION DE VORICONAZOL Y UN ANTIFÚNGICO INHIBIDOR
DE LA CYP2C19

Clasificación Internacional (51) A61K 31/4196, 31/506, A61P 31/00.

Prioridad		(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud			
SI	☒	N	☐		GB	Febrero 4, 2004	0402491.5
					US	Febrero 17, 2004	60/545.663

9

Comprobante de pago No. 06-56,523

Fecha Julio 25, 2006

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Ver expediente No. 06-051.757 Adjunto copia simple.

☒

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. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-074307-00000-0000
Fec: 2006-07-28 17:17:34 Dep. 2020 NUECREACION
Tr: 11 PATENTEYII
Eve: 378 FASENACIONALI
Ata 111 PRESENTACION Folio: 70

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 56,523
CHA : JULIO 25 DE 2006

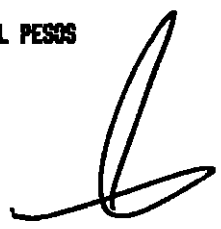
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	52198869	25/07/2006	3,867,000.00

***** CONCEPTO *****

IT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	463,000.00

SOM: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS



RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
PFIZER INC.**

Bilingüe inglés- español otorgado en Nueva York, Estados Unidos el 14 de julio
de 2003 y firmado por J. Trevor Lumb, Vicepresidente de Pfizer Products Inc.

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 14 de julio de 2003 el suscrito notario Kenneth
Greenwood certifica que J. Trevor Lumb, domiciliado en Nueva York ejercía
funciones de Asistente General Consejero de Patentes la Compañía Pfizer Inc., con
sede en Nueva York, Nueva York, Estados Unidos.

Firma del notario: Kenneth Greenwood

Sello notarial: certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham
en Surrey, 14 julio, 2003 por el Notario Kenneth Greenwood-Horne Engall & Freeman
Sello Notario Público en alto relieve rojo.

APOSTILLA

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento Público
2. ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones de Notario Público
4. Lleva el sello de dicho Notario Público

CERTIFICADO

5. En Londres 8. El 17 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos
exteriores y de la mancomunidad
8. No. G210434
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos
exteriores y de la mancomunidad
10. Firma de R. Bawden - Por Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no es parte de la convención de la Haya del 5 de octubre 1961, debe
presentarse en sección consular de la misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 25 de julio-2003. Marlén Neira C


MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 de 1997

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER — TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 Piso 10
BOGOTÁ, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

235 East 42nd Street, New York, NY 10017 USA

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications 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 objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

Pfizer Inc.

domiciliado en

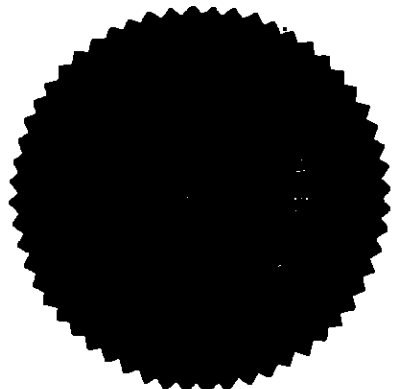
235 East 42nd Street, New York, NY 10017 USA

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, asistir y percibir. Se concede 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 lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Date/Fecha: July 14, 2003

City/Country/Ciudad,País: New York, USA



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER – TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTÁ, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,
July 14, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That *J. Trevor Lumb*
of legal age and domiciled in
New York, USA
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Assistant General Patent Counsel of Pfizer Inc.

3. That Pfizer Inc.,
having its principal place of business located in New York, New York, U.S.A.
is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que
J. Trevor Lumb
mayor de edad y domiciliado
New York
suscribió el documento que antecede.

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

4. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey

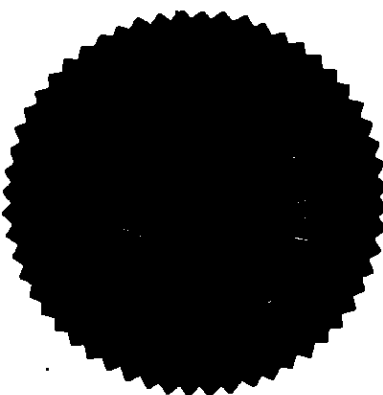
This 14th

Day Of

July

2003

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE INGLAND AND FREEMAN



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)
UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by K Greenwood
a été signé par

3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres

Certified/Attesté
6. the/le 17 July 2003

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G210434**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: R. Bawden



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. **País: Distrito de Columbia**

 Estados Unidos de América
2. **El presente documento público fue firmado por: ALBERT L. THEMES.**
3. **Que actuó en su calidad de Notario Público del Distrito de Columbia**
4. **Lleva el sello de ALBERT L. THEMES Notario Público del Distrito de Columbia.**

Se certificó

5. **En Washington D. C.**
6. **El 26 de junio de 2006**
7. **Por parte del Secretario del Distrito de Columbia.**
8. **Bajo el Número 158332**
9. **Aparece el sello del Distrito de Columbia**
10. **Firmado por Patricia Elwood.**

PC32022

CO-1X

CESION

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por PFIZER INC, sociedad constituida en virtud de las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, cuya dirección postal completa es 235 East 42nd Street, New York, New York 10017, Estados Unidos de América, por el presente vendemos y traspasamos a la citada PFIZER INC, todo nuestro derecho, título e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en **COMBINACION DE VORICONAZOL Y UN ANTIFUNGICO INHIBIDOR DE CYP2C19**, en cuanto respecta a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada PFIZER INC., de conformidad con esta cesión.

En fe de lo cual, firmamos de nuestro puño y letra,

PFIZER LTD.

(Fdo). DAVID J. WOOD

Sandwich Kent, England 10 de diciembre de 2004 – DAVID J. WOOD,
DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO EUROPEO DE PATENTES

Por el presente certifico que este es el documento original.

(Fdo) legible 26/jun/06

Suscrito y jurado ante mí, el 26 de junio de 2006.

(Fdo.) ALBERT L. THEMES, Notario Público de Washington Distrito Capital,
cuyo cargo vence el 14 de junio de 2009, según consta en su correspondiente
sello notarial.

(Sello Oficial)

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Distrito de Columbia

Estados Unidos de América
2. El presente documento público fue firmado por: ALBERT L. THEMES.
3. Que actuó en su calidad de Notario Público del Distrito de Columbia
4. Lleva el sello de ALBERT L. THEMES Notario Público del Distrito de Columbia.

Se certificó

5. En Washington D. C.
6. El 26 de junio de 2006
7. Por parte del Secretario del Distrito de Columbia.
8. Bajo el Número 158331
9. Aparece el sello del Distrito de Columbia
10. Firmado por Patricia Elwood.

CESION

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por PFIZER LIMITED., sociedad constituida en virtud de las leyes del Inglaterra cuya dirección postal completa es Ramsgate Road, Sándwich, Kent CT13 9NJ, Reino Unido, por el presente vendemos y traspasamos a la citada PFIZER LIMITED, todo nuestro derecho, título e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en COMBINACION DE VORICONAZOL Y UN ANTIFUNGICO INHIBIDOR DE CYP2C19 en cuanto respecta a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada PFIZER LIMITED, de conformidad con esta cesión.

En fe de lo cual, firmo de mi puño y letra,

7 de diciembre 2004 (Fdo). Michael John HUMPHREY
Sandwich Kent, England – Michael John HUMPHREY

Por el presente certifico que este es el documento original.

(Fdo) Ilegible 26/jun/06

Suscrito y jurado ante mí, el 26 de junio de 2006.

(Fdo.) ALBERT L. THEMES, Notario Público de Washington Distrito Capital, cuyo cargo vence el 14 de junio de 2009, según consta en su correspondiente sello notarial.

(Sello Oficial)



Apostille

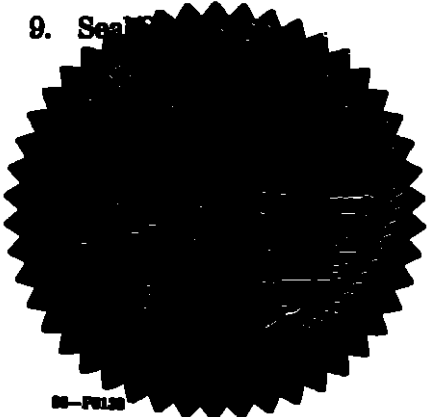
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *District of Columbia*
United States of America
2. This public document has been signed by ALBERT L. THEMES
3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE DISTRICT
OF COLUMBIA
4. bears the seal/stamp of ALBERT L. THEMES, NOTARY PUBLIC, D.C.

CERTIFIED

5. at Washington, D.C.
6. the 26th day of JUNE 2006
7. by Secretary of the District of Columbia
8. No. 158332

9. Seal



98-P0130

10. Signature

Patricia E. Wood
PATRICIA E. WOOD

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by PFIZER INC., a corporation organized under the laws of the State of Delaware, United States of America of 235 East 42nd Street, New York, New York 10017, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said PFIZER INC., all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in

COMBINATION OF VORICONAZOLE AND AN ANTIFUNGAL CYP2C19 INHIBITOR

so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said PFIZER INC. in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

PFIZER LIMITED

10 DEC 2004

D.J. Wood

Sandwich, Kent, England - DAVID J. WOOD, DIRECTOR, EUROPEAN PATENTS DEPARTMENT

I HEREBY CERTIFY THAT THIS
IS THE ORIGINAL DOCUMENT

Adob 06/26/06

Subscribed and sworn to before me, in my presence, this
26 day of JUNE, 2006, a Notary Public
in and for the State of TX
Albert L. Themes
Notary Public
My commission expires 6/14, 2009.

ALBERT L. THEMES
NOTARY PUBLIC DISTRICT OF COLUMBIA
My Commission Expires June 14, 2009



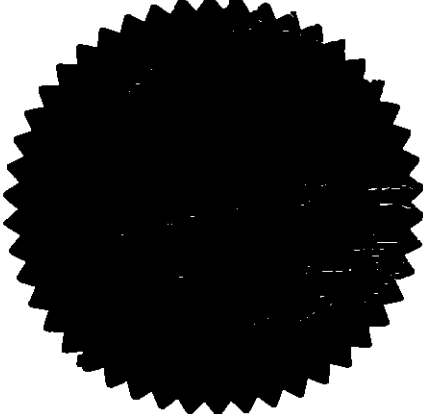
Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *District of Columbia*
United States of America
2. This public document has been signed by ALBERT L. THEMES
3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE DISTRICT
OF COLUMBIA
4. bears the seal/stamp of ALBERT L. THEMES, NOTARY PUBLIC, D.C.

CERTIFIED

5. at Washington, D.C.
6. the 26TH day of JUNE 2006
7. by Secretary of the District of Columbia
8. No. 158331
9. Seal/Stamp



10. Signature

Patricia Elwood
PATRICIA ELWOOD

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by **PFIZER LIMITED** a corporation organized under the laws of England whose full post office address is Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom. I (we) do hereby sell and assign to the said **PFIZER LIMITED**, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in **COMBINATION OF VORICONAZOLE AND AN ANTIFUNGAL CYP2C19 INHIBITOR** so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said **PFIZER LIMITED** in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

07 DEC 2004

Sandwich, Kent, England - Michael John HUMPHREY

Michael John Humphrey

I HEREBY CERTIFY THAT THIS
IS THE ORIGINAL DOCUMENT

Audit 06/26/06

Subscribed and sworn to before me, in my presence, this
26 day of June, 2006, a Notary Public
in and for the Washington of DC

Albert L. Themes
Notary Public

My commission expires 6/14, 2009

ALBERT L. THEMES
NOTARY PUBLIC DISTRICT OF COLUMBIA
Commission Expires June 14, 2009

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 September 2005 (15.09.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/084671 A2

(51) International Patent Classification: A61K 31/4196, 31/506, A61P 31/00

(74) Agents: WOOD, David, J. et al.; Pfizer Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

(11) International Application Number:
PCT/GB2005/000098

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, FR, GB, GR, GU, HK, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date: 13 January 2005 (13.01.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0402491.5 4 February 2004 (04.02.2004) GB
60/545,663 17 February 2004 (17.02.2004) US

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, EG, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for GB only): PFIZER LIMITED (GB/GB); Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

(71) Applicant (for all designated States except GB, US): PFIZER INC. (US/US); 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (US).

(72) Inventor: and

(75) Inventor/Applicant (for US only): HUMPHREY, Michael, John (GB/GB); Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

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.

WO 2005/084671 A2

(54) Title: COMBINATION OF VORICONAZOLE AND AN ANTIFUNGAL CYP2C19 INHIBITOR

(57) Abstract: The invention provides a therapeutic combination comprising voriconazole and an antifungal CYP2C19 inhibitor in specific quantities and weight ratios. Pharmaceutical compositions, unit dosage forms and kits comprising voriconazole and an antifungal CYP2C19 inhibitor, and their use in the treatment of fungal infections, are also provided.

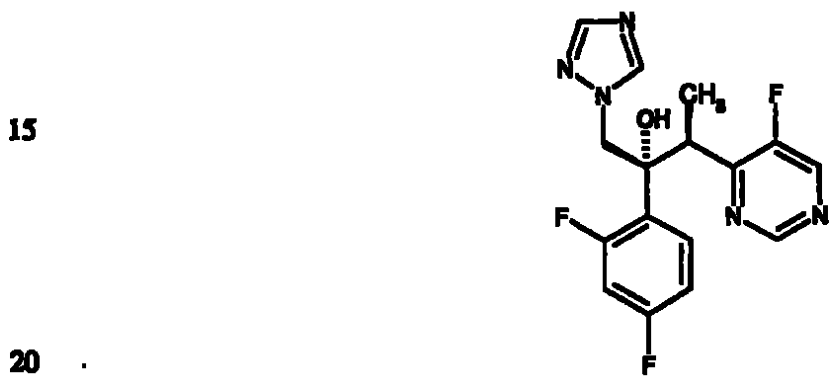
Combination of voriconazole and an antifungal CYP2C19 inhibitor

Field of the Invention

5 This invention relates to a new combination therapy including voriconazole.

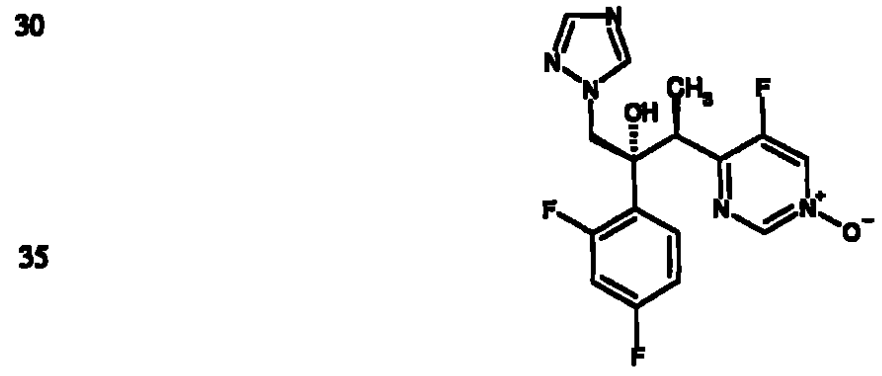
Background to the Invention

10 (2R,3S)-2-(2,4-Difluorophenyl)-3-(5-fluoro-4-pyrimidinyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-butan-2-ol, also known as voriconazole, is disclosed in EP-A-440372; see in particular Example 7. Voriconazole has the following structure:



and is useful in the treatment of fungal infections.

25 The pharmacokinetics of voriconazole are characterised by saturable metabolism resulting in non-linear increases in exposure with increasing dose levels. Furthermore, drug exposure varies to a significant extent between subjects. Voriconazole is metabolised by the cytochrome P450 isozymes CYP2C19, CYP2C9 and CYP3A4. The major circulating metabolite, the structure of which is given below, results from N-oxidation.



We have found that the metabolism of voriconazole is dependent to a large extent on the genotype of subjects being treated. One genotype metabolises voriconazole extensively, leading to rapid clearance of voriconazole from the body and, consequently, low plasma levels of voriconazole (ranging from about 0.6 to about 1.4 µg/ml). In this specification this genotype will be referred to as "extensive metabolisers". A second genotype can be characterised as a poor metaboliser of voriconazole: In this genotype, voriconazole is cleared much more slowly and therefore remains at higher levels in the body (ranging from about 3.5 to about 5.5 µg/ml). In this specification this genotype will be referred to as "poor metabolisers". The genotyping is believed to be due to a recessive gene: homozygous extensive metabolisers make up about 73% of the Caucasian and 35% of the Japanese population; heterozygous extensive metabolisers make up about 25% of the Caucasian and 46% of the Japanese population. By contrast, poor metabolisers make up only about 2% of the Caucasian and about 19% of the Japanese population.

It is now understood that the variability between genotypes with respect to the metabolism of voriconazole is dependent on the extent to which the enzyme cytochrome P450 2C19 (hereinafter referred to as CYP2C19) is present in the body: the enzyme CYP2C19 is present in extensive metabolisers, whereas poor metabolisers lack the functional enzyme. See, for example, M de Morais, G Wilkinson, J Blaisdell et al. J Biol Chem (1994), 269, 15419-15422 (incorporated in its entirety herein by reference).

In practice, voriconazole is administered to both extensive and poor metabolisers without dose adjustment. However, the need for voriconazole to be present in sufficient quantities in plasma to exert a therapeutic effect on extensive metabolisers requires a high dose of the drug: the usual recommended daily dose is 400mg (200mg twice a day). This dose in poor metabolisers results in higher systemic exposure which may lead to undesirable side effects. Moreover, the rapid clearance of the drug by extensive metabolisers requires the compound to be administered twice a day to enable it to maintain plasma levels throughout the day and exert a therapeutic effect. The need for twice-daily therapy raises compliance issues if voriconazole is to be self-administered by the patient.

M. Ghannoum, N. Iaham, M. Hossain and D. Sheehan, Int. J. Infect. Dis. (2002), Vol. 6 Supp. 2, S650 discloses in vitro combinations of voriconazole with antifungal agents including amphotericin B, Abelcet™, 5-fluorocytosine and fluconazole, and investigates

their mechanistic synergy against a range of organisms. Combinations of voriconazole with fluconazole are stated to be 39% additive and 61% indifferent.

- 5 M. Ghannoum, N. Isham and D. Sheehan, Abstracts of the InterScience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (2002) 42, 385 also discloses in vitro combinations of voriconazole with amphotericin B, Abelcet™, fluconazole, micafungin, ravuconazole and caspofungin. Combinations of voriconazole with fluconazole are stated to be 100% indifferent, ie no synergy of mechanism was observed.
- 10 H.J. Scherpplier, M.I. Hillhorst and T.W. Kuipers, Clin. Infect. Dis. (2003) 37, 828, discloses the treatment of an AIDS patient with a combination of antiretroviral drugs and report an interaction between protease inhibitors and voriconazole when the latter was added to a patient's therapy to treat oesophageal candidiasis. The interaction involved liver function impairment and elevated plasma concentrations of lopinavir, nevirapine and
- 15 amprenavir. Plasma concentrations of voriconazole were not measured in the patients.
- N. Wood, K. Tan, L. Purkiss, G. Layton, J. Harlin, D. Kleinemans and D. Nichols, Br. J. Clin. Pharmacol. (2003) 56, 58 describes a study to determine the effects of the proton pump inhibitor omeprazole, a CYP2C19 inhibitor, on the steady state pharmacokinetics
- 20 of voriconazole. The study concluded that omeprazole had no clinically relevant effect on voriconazole exposure, suggesting that no voriconazole dosage adjustment is necessary for patients in whom omeprazole therapy is initiated.
- It would be desirable to devise a voriconazole therapy which eliminates or reduces
- 25 intersubject variability. Furthermore, it would be desirable to devise a voriconazole therapy in which the administered dose of voriconazole was reduced. In addition, it would be desirable to devise a voriconazole therapy in which clearance of the drug from plasma was reduced, thereby allowing voriconazole to be administered once daily.
- 30 We have surprisingly found that inhibition of the CYP2C19 enzyme by co-administration of voriconazole with a second, different antifungal capable of inhibition of the activity of CYP2C19 markedly reduces metabolism in extensive metabolisers of voriconazole, causing the pharmacokinetic profile of such subjects to approximate to that of poor metabolisers. This results in markedly reduced intersubject variability and in therapeutic
- 35 plasma levels being achieved at much lower doses of voriconazole. Furthermore, it results in reduced clearance of voriconazole from the body, enabling voriconazole to be

present in sufficient plasma concentrations throughout the day with the potential to achieve a therapeutic effect when administered once a day.

Summary of the Invention

5

The invention provides in a first aspect a therapeutic combination comprising voriconazole and an antifungal CYP2C19 inhibitor in specific quantities or weight ratios, defined in more detail hereinafter.

10

The invention also provides in a second aspect a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of voriconazole and an antifungal CYP2C19 inhibitor, together with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

15

The invention also provides in a third aspect a unit dosage form comprising a therapeutically effective amount of voriconazole and a therapeutically effective amount of an antifungal CYP2C19 inhibitor.

20

The invention further provides in a fourth aspect a kit comprising a plurality of separate containers, wherein at least one container contains voriconazole and at least one different container contains an antifungal CYP2C19 inhibitor.

25

The invention additionally provides in a fifth aspect the use of the above combination, composition, kit or unit dosage form in the manufacture of a medicament for the treatment of a fungal infection in a mammal.

30

The invention also provides in a sixth aspect a method of treating a fungal infection in a mammal, comprising administering to a mammal in need of such treatment an effective amount of the above combination, composition, kit or unit dosage form.

Hereinafter the therapeutic combination, pharmaceutical composition, unit dosage form, kit, use and method of the present invention will be referred to jointly as "the combination of the present invention".

Brief Description of Drawings

35

Fig. 1 illustrates the pharmacokinetic profile of an extensive metaboliser of voriconazole when administered alone.

Fig. 2 illustrates the pharmacokinetic profile of a poor metaboliser of voriconazole when administered alone.

Fig. 3 illustrates the effect of fluconazole on N-oxide metabolite formation *in vitro* in human liver microsome HL-MIX 101 (control pool).

- 5 Fig. 4 illustrates the effect of fluconazole on N-oxide metabolite formation *in vitro* in human liver microsome HH-92 (CYP2C19 poor metaboliser).

Fig. 5 illustrates the effect of fluconazole on N-oxide metabolite formation *in vitro* in human liver microsome HH-112 (CYP2C19 poor metaboliser).

- 10 Fig. 6 illustrates the effect of fluconazole on N-oxide metabolite formation *in vitro* in human liver microsome HH-100 (CYP2C19 extensive metaboliser).

Fig. 7 illustrates the effect of fluconazole on N-oxide metabolite formation in rCYP2C19.

Fig. 8 illustrates the effect of fluconazole on N-oxide metabolite formation in rCYP3A4.

Figs. 9 and 10 are pharmacokinetic profiles of two poor metabolisers of voriconazole when administered alone and together with fluconazole.

- 15 Figs. 11 and 12 are pharmacokinetic profiles of two extensive metabolisers of voriconazole when administered alone and together with fluconazole.

Detailed Description of Preferred Embodiments

- 20 One part of the combination of the present invention is voriconazole. Voriconazole is disclosed in EP-A-440372 (incorporated in its entirety herein by reference); see in particular Example 7. As described in more detail below, voriconazole may be administered as the free base, or in the form of a salt, solvate or prodrug thereof.
- 25 The other part of the combination of the present invention is an antifungal CYP2C19 inhibitor. The precise nature of the antifungal is not particularly limited provided it exhibits antifungal activity and is capable of acting as an inhibitor of the mammalian CYP2C19 enzyme. In the present specification "CYP2C19 inhibitor" covers any compound capable of inhibiting the action of the mammalian CYP2C19 enzyme, as
- 30 described in the review by Desta et al. (2002) *Clinical Pharmacokinetics* 41(12), 913-958 (incorporated herein in its entirety by reference). A K_i value of less than 10 μM is preferably required to ensure inhibition of voriconazole metabolism at typical therapeutic doses. The standard *in vitro* test for determination of K_i uses (S)-mephenytoin as the probe substrate and measurement of 4'-hydroxylation - see Meier et al. (1985)
- 35 *Anal.Biochem.* 151, 288-291 (incorporated in its entirety herein by reference).

Examples of antifungal CYP2C19 inhibitors include fluconazole, which has a KI of 2µM – see L.C. Winkers, C.J. Wurdan, E. Storch et al, Drug Metab Dispos (1998) 24, 610-4. Further examples of CYP2C19 inhibitors are described in Desta et al (2002) (referred to above).

5

It is preferred that the antifungal CYP2C19 inhibitor is capable of selectively inhibiting the metabolism of voriconazole by the enzyme CYP2C19 over the enzyme CYP3A4.

Selectivity for the isozymes can be measured by relative inhibitory potency against (S)-mephenytoin 4-hydroxylase and testosterone 6 beta hydroxylase activity: measurement of the latter activity is described in Funa and Imaoka (1987) Biochem. Biophys. Acta. 926, 349-358 (incorporated in its entirety herein by reference). More specifically the selectivity can be demonstrated by the effects on voriconazole N- oxidation using 25 and 2500µM substrate concentrations to assess the effects on CYP2C19 (high affinity enzyme) and 3A4 (low affinity enzyme) respectively. The methodology for measuring voriconazole N-oxidation by cytochrome P450 isozymes is described by Hyland, Jones and Smith (2003) Drug Metabolism and Disposition, 31(5), 540-547 (incorporated herein in its entirety by reference). The precise level of selectivity required depends on the antifungal CYP2C19 inhibitor and its pharmacokinetics and variability between subjects; however, we prefer that the antifungal CYP2C19 inhibitor exhibits a selectivity for. CYP2C19 over CYP3A4 (as measured by their relative IC₅₀ values in the aforementioned Hyland et al paper) of 2 to 10, and preferably 3 to 6. Without wishing to be bound by theory, it is believed that selective inhibition of CYP2C19 over CYP3A4 allows intersubject variability to be reduced and therapeutic plasma levels to be achieved at lower doses of voriconazole, while diminishing possible undesirable side-effects in the patient population under the current recommended dosage regimen. At low concentrations CYP2C19 is the predominant route of clearance while at higher concentrations the CYP3A4 route of metabolism becomes the major, non saturable, route of voriconazole clearance.

Preferably, the antifungal CYP2C19 inhibitor has a pharmacokinetic half-life suitable to permit the voriconazole / antifungal CYP2C19 inhibitor combination to maintain plasma levels throughout the day and achieve a therapeutic effect when administered once a day. Suitable half-lives range from 6 to 72 hours, preferably from 12 to 48 hours, and more preferably from 18 to 36 hours.

35

It is preferred that the antifungal CYP2C19 inhibitor is excreted from the body mainly as unchanged drug. Without wishing to be bound by theory, it is believed that an antifungal CYP2C19 inhibitor which is excreted from the body mainly as unchanged drug allows intersubject variability to be reduced both of the antifungal CYP2C19 inhibitor and voriconazole. Preferably from 50 to 99%, more preferably from 70 to 80% and most preferably about 75% of the drug is excreted from the body unchanged.

The antifungal CYP2C19 inhibitor exhibits antifungal activity. Examples of CYP2C19 inhibitors which are also antifungals include azoles such as fluconazole. This confers the advantage that the combination exhibits no effect other than an antifungal effect. The second antifungal would preferably have an additive effect to antifungal activity and may preferably be approved for safe use in the same patient population. The overall antifungal effect depends, of course, on the specific infection being treated, the dose of voriconazole and antifungal CYP2C19 inhibitor administered, and the age, sex, weight and condition of the patient being treated.

It is especially preferred that the antifungal CYP2C19 inhibitor is fluconazole.

The combination of the present invention comprises voriconazole and an antifungal CYP2C19 inhibitor. Voriconazole and the antifungal CYP2C19 inhibitor may be administered as the free acid or base, or in the form of a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof.

Pharmaceutically acceptable salts of voriconazole and the antifungal CYP2C19 inhibitor include the acid addition and base salts thereof.

Suitable acid addition salts are formed from acids which form non-toxic salts. Examples include the acetate, aspartate, benzoate, besylate, bicarbonate/carbonate, bisulphate/sulphate, borate, camesylate, citrate, edesylate, esylate, formate, fumarate, gluceptate, gluconate, glucuronate, hexafluorophosphate, hibenzate, hydrochloride/chloride, hydrobromide/bromide, hydroiodide/iodide, laethionate, lactate, malate, maleate, malonate, mesylate, methylsulphate, naphthylate, 2-napsylate, nicotinate, nitrate, orotate, oxalate, palmitate, pamoate, phosphate/hydrogen phosphate/dihydrogen phosphate, saccharate, stearate, succinate, tartrate, tosylate and trifluoroacetate salts.

Suitable base salts are formed from bases which form non-toxic salts. Examples include the aluminium, arginine, benzathine, calcium, choline, diethylamine, dielamine, glycine, lysine, magnesium, meglumine, olamine, potassium, sodium, tromethamine and zinc salts.

5

For a review on suitable salts, see "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

10

A pharmaceutically acceptable salt of voriconazole or an antifungal CYP2C19 inhibitor may be readily prepared by mixing together solutions of voriconazole or the antifungal CYP2C19 inhibitor and the desired acid or base, as appropriate. The salt may precipitate from solution and be collected by filtration or may be recovered by evaporation of the solvent. The degree of ionisation in the salt may vary from completely ionised to almost non-ionised.

15

Voriconazole and the antifungal CYP2C19 inhibitor may exist in both unsolvated and solvated forms. The term 'solvate' is used herein to describe a molecular complex comprising voriconazole and/or the antifungal CYP2C19 inhibitor and one or more pharmaceutically acceptable solvent molecules, for example, ethanol. The term 'hydrate' is employed when said solvent is water.

20

Hereinafter all references to voriconazole and/or the antifungal CYP2C19 inhibitor include references to salts, solvates and complexes thereof and to solvates and complexes of salts thereof.

25

The combination of the invention includes voriconazole and an antifungal CYP2C19 inhibitor as hereinbefore defined, polymorphs and prodrugs thereof.

30

As stated, the invention includes all polymorphs of voriconazole and/or the antifungal CYP2C19 inhibitor as hereinbefore defined.

35

Also within the scope of the invention are so-called 'prodrugs' of voriconazole and/or the antifungal CYP2C19 inhibitor. Thus certain derivatives of voriconazole and/or the antifungal CYP2C19 inhibitor which may have little or no pharmacological activity themselves can, when administered into or onto the body, be converted into compounds having the desired activity, for example, by hydrolytic cleavage. Such derivatives are referred to as 'prodrugs'. Further information on the use of prodrugs may be found in

'Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi and W Stella) and 'Bioreversible Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association).

5 Prodrugs in accordance with the invention can, for example, be produced by replacing appropriate functionalities present in voriconazole and/or the antifungal CYP2C19 inhibitor with certain moieties known to those skilled in the art as 'pro-moieties' as described, for example, in "Design of Prodrugs" by H Bundgaard (Elsevier, 1985).

10 Voriconazole contains an alcohol functionality (-OH), therefore some examples of prodrugs in accordance with the invention may include an ester or ether thereof, for example, by replacement of the hydrogen by phosphorylation to provide (2R,3S)-2-(2,4-difluorophenyl)-3-(5-fluoro-4-pyrimidinyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-butyl dihydrogen phosphate as described in WO 97/28169 (incorporated in its entirety herein by
15 reference); see in particular Example 3.

Similarly, when the antifungal CYP2C19 inhibitor is fluconazole, this compound also contains an alcohol functionality (-OH), therefore some examples of prodrugs in accordance with the invention may include an ester or ether thereof, for example, by
20 replacement of the hydrogen by phosphorylation to provide 2-(2,4-difluorophenyl) 1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-propyl dihydrogen phosphate as described in WO 97/28169; see in particular Example 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, especially the disodium salt (Prodl®). Further examples of replacement groups in accordance with the foregoing examples and examples of other prodrug types may be found in the
25 aforementioned references.

The antifungal CYP2C19 inhibitor may contain one or more asymmetric carbon atoms and may therefore exist as two or more stereoisomers. Where the antifungal CYP2C19 inhibitor contains an alkenyl or alkenylene group, geometric *cis/trans* (or *Z/E*) isomers
30 are possible. Where the compound contains, for example, a keto or oxime group or an aromatic moiety, tautomeric isomerism ('tautomerism') can occur. It follows that a single compound may exhibit more than one type of isomerism.

Included within the scope of the present invention are all stereoisomers, geometric
35 isomers and tautomeric forms of the antifungal CYP2C19 inhibitor, including compounds exhibiting more than one type of isomerism, and mixtures of one or more thereof. Also

25
Included are acid addition or base salts wherein the counterion is optically active, for example, D-lactate or L-lysine, or racemic, for example, DL-tartrate or DL-arginine.

Cis/trans isomers may be separated by conventional techniques well known to those skilled in the art, for example, chromatography and fractional crystallisation.

Conventional techniques for the preparation/isolation of individual enantiomers include chiral synthesis from a suitable optically pure precursor or resolution of the racemate (or the racemate of a salt or derivative) using, for example, chiral high pressure liquid chromatography (HPLC).

Alternatively, the racemate (or a racemic precursor) may be reacted with a suitable optically active compound, for example, an alcohol, or, in the case where the antifungal CYP2C19 inhibitor contains an acidic or basic moiety, an acid or base such as tartaric acid or 1-phenylethylamine. The resulting diastereomeric mixture may be separated by chromatography and/or fractional crystallization and one or both of the diastereoisomers converted to the corresponding pure enantiomer(s) by means well known to a skilled person.

Chiral compounds used in the combination of the invention (and chiral precursors thereof) may be obtained in enantiomerically-enriched form using chromatography, typically HPLC, on an asymmetric resin with a mobile phase consisting of a hydrocarbon, typically heptane or hexane, containing from 0 to 50% isopropanol, typically from 2 to 20%, and from 0 to 5% of an alkylamine, typically 0.1% diethylamine. Concentration of the eluate affords the enriched mixture.

Stereoisomeric conglomerates may be separated by conventional techniques known to those skilled in the art - see, for example, "Stereochemistry of Organic Compounds" by E L Eliel (Wiley, New York, 1994).

The combination of the invention comprises an amount of antifungal CYP2C19 inhibitor effective as an antifungal and effective to inhibit the action of the CYP2C19 enzyme, preferably to selectively inhibit said enzyme over the CYP3A4 enzyme. The precise dose administered depends on various factors such as the age, sex, weight and condition of the patient being treated. However, we prefer that the administered dose is from about 5 to about 500 mg, more preferably about 10 to about 250 mg, even more

preferably about 50 mg to about 200 mg, and most preferably about 75 to about 125 mg. Preferably the antifungal CYP2C19 inhibitor is fluconazole.

The combination of the invention comprises an amount of voriconazole effective to act as an antifungal. The precise dose administered depends on various factors such as the age, sex, weight and condition of the patient being treated. However, we prefer that the administered dose is from about 5 to about 600 mg, preferably about 10 to about 500 mg, more preferably about 20 to about 300 mg, and most preferably about 25 to about 250 mg. A dose of about 200 mg is particularly preferred: this confers a significant advantage according to the present invention in that the dose of voriconazole can be halved from its usual 400 mg levels, thus minimizing undesirable side effects.

In preferred embodiments, the combination of the present invention is to be administered to a patient once a day. This confers the particular advantage of better patient compliance. However, administration two, three or four times a day is also envisaged as being within the scope of the present invention, although the dose per administration would be reduced further.

The weight ratio in which the components of the combination of the invention are administered varies depending on various factors such as the age, sex, weight and condition of the patient being treated. However, we prefer that voriconazole and the antifungal CYP2C19 inhibitor are administered in a weight ratio ranging from about 1:4 to about 6:1, preferably about 1:2 to about 3:1, and more preferably about 3:2 to about 5:2. Preferably the antifungal CYP2C19 inhibitor is fluconazole.

Fungal infections which may be treated by the combination of the invention have been extensively described in the literature, including EP-A-440372, and include topical infections, mucosal infections, such as vaginal candidiasis, oesophageal and oropharyngeal candidiasis, and systemic infections. Furthermore, the combination of the invention may be used to treat allergic reactions, such as allergic rhinosinusitis. Fungal infections which may be treated by the combination of the invention include those caused by, *inter alia*, *Candida* spp, *Trichophyton* spp, *Microsporum* spp, *Epidermophyton floccosum*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* spp, *Fusarium* spp, *Scedosporium* spp, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Histoplasma* spp, *Blastomyces dermatitidis*, *Alternaria* spp, *Exophiala* spp, *Fonsecaea pedrosoi*, *Penicillium marneffei*, *Phialophora* spp or *Pseudomyces lilacinus*. It will be appreciated that reference to

treatment is intended to include prophylaxis as well as the alleviation of established symptoms.

5 In the combination of the present invention, voriconazole and the antifungal CYP2C19 inhibitor may be administered, in terms of dosage forms, either separately or in conjunction with each other; and in terms of their time of administration, either simultaneously or sequentially. Thus, the administration of voriconazole may be prior to, concurrent with, or subsequent to the administration of the antifungal CYP2C19 inhibitor. The time in between administration may vary within a 24-hour dosing interval.

10

The unit dosage form of the invention is a dosage form in which both voriconazole and the antifungal CYP2C19 inhibitor are present. It may be a solid formulation for oral administration such as a tablet, a capsule containing a particulate, liquid, or powder, a lozenge (including liquid-filled), a chew, a gel, a solid solution, a liposome, a film
15 (including muco-adhesive), an ovules, a spray or a liquid formulation, a parenteral formulations (typically an aqueous solution which may contain excipients as defined hereinbelow), or a formulation for topical administration to the skin or mucosa, (ie dermally or transdermally) such as a hydrogel, a lotion, a solution, a cream, an ointment, a dusting powder, a dressing, a foam, a skin patch, a wafer, an implant, a sponge, a
20 fibre, a bandage or a microemulsion. Preferably the unit dosage form of the invention is a tablet or capsule, especially a tablet, containing voriconazole and the antifungal CYP2C19 inhibitor.

25 Compounds of the combination of the invention intended for pharmaceutical use may be administered as crystalline or amorphous products. They may be obtained, for example, as solid plugs, powders, or films by methods such as precipitation, crystallization, freeze drying, spray drying, or evaporative drying. Microwave or radio frequency drying may be used for this purpose.

30 Generally, the composition of the invention will be administered as a formulation in association with one or more pharmaceutically acceptable excipients. The term "excipient" is used herein to describe any ingredient other than the compounds of the invention. The choice of excipient will to a large extent depend on factors such as the particular mode of administration, the effect of the excipient on solubility and stability,
35 and the nature of the dosage form.

Pharmaceutical compositions suitable for the delivery of compounds of the present invention and methods for their preparation will be readily apparent to those skilled in the

art. Such compositions and methods for their preparation may be found, for example, in 'Remington's Pharmaceutical Sciences', 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995).

5 The compounds of the invention may be administered orally. Oral administration may involve swallowing, so that the compounds enter the gastrointestinal tract, or buccal or sublingual administration may be employed by which the compounds enter the blood stream directly from the mouth.

10 Formulations suitable for oral administration include solid formulations such as tablets, capsules containing particulates, liquids, or powders, lozenges (including liquid-filled), chews, multi- and nano-particulates, gels, solid solution, liposome, films (including muco-adhesive), ovules, sprays and liquid formulations.

15 Liquid formulations include suspensions, solutions, syrups and emulsions. Such formulations may be employed as fillers in soft or hard capsules and typically comprise a carrier, for example, water, ethanol, polyethylene glycol, propylene glycol, methylcellulose, or a suitable oil, and one or more emulsifying agents and/or suspending agents. Liquid formulations may also be prepared by the reconstitution of a solid, for example, from a sachet.

20 The compounds of the invention may also be used in fast-dissolving, fast-disintegrating dosage forms such as those described in Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 881-888 by Liang and Chen (2001).

25 For tablet dosage forms, depending on dose, the drug may make up from 1 wt% to 80 wt% of the dosage form, more typically from 5 wt% to 60 wt% of the dosage form. In addition to the drug, tablets generally contain a disintegrant. Examples of disintegrants include sodium starch glycolate, sodium carboxymethyl cellulose, calcium carboxymethyl cellulose, croscarmellose sodium, crospovidone, polyvinylpyrrolidone, methyl cellulose, 30 microcrystalline cellulose, lower alkyl-substituted hydroxypropyl cellulose, starch, pregelatinised starch and sodium alginate. Generally, the disintegrant will comprise from 1 wt% to 25 wt%, preferably from 5 wt% to 20 wt% of the dosage form.

35 Binders are generally used to impart cohesive qualities to a tablet formulation. Suitable binders include microcrystalline cellulose, gelatin, sugars, polyethylene glycol, natural and synthetic gums, polyvinylpyrrolidone, pregelatinised starch, hydroxypropyl cellulose and hydroxypropyl methylcellulose. Tablets may also contain diluents, such as lactose

(monohydrate, spray-dried monohydrate, anhydrous and the like), mannitol, xylitol, dextrose, sucrose, sorbitol, microcrystalline cellulose, starch and dibasic calcium phosphate dihydrate.

- 5 Tablets may also optionally include surface active agents, such as sodium lauryl sulfate and polysorbate 80, and glidants such as silicon dioxide and talc. When present, surface active agents may comprise from 0.2 wt% to 5 wt% of the tablet, and glidants may comprise from 0.2 wt% to 1 wt% of the tablet.
- 10 Tablets also generally contain lubricants such as magnesium stearate, calcium stearate, zinc stearate, sodium stearyl fumarate, and mixtures of magnesium stearate with sodium lauryl sulphate. Lubricants generally comprise from 0.25 wt% to 10 wt%, preferably from 0.5 wt% to 3 wt% of the tablet.
- 15 Other possible ingredients include antioxidants, colourants, flavouring agents, preservatives and taste-masking agents.

- 20 Exemplary tablets contain up to about 80% drug, from about 10 wt% to about 90 wt% binder, from about 0 wt% to about 85 wt% diluent, from about 2 wt% to about 10 wt% disintegrant, and from about 0.25 wt% to about 10 wt% lubricant.

- 25 Tablet blends may be compressed directly or by roller to form tablets. Tablet blends or portions of blends may alternatively be wet-, dry-, or melt-granulated, melt congealed, or extruded before tableting. The final formulation may comprise one or more layers and may be coated or uncoated; it may even be encapsulated.

- 30 The formulation of tablets is discussed in "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", by H. Lieberman and L. Leachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-8918-X).

- 35 Solid formulations for oral administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

- 40 Suitable modified release formulations for the purposes of the invention are described in US Patent No. 6,106,884. Details of other suitable release technologies such as high energy dispersions and osmotic and coated particles are to be found in Verma *et al*,

Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001). The use of chewing gum to achieve controlled release is described in WO 00/35298.

The compounds of the invention may also be administered directly into the blood stream, into muscle, or into an internal organ. Suitable means for parenteral administration include intravenous, intraarterial, intraperitoneal, intrathecal, intraventricular, intraurethral, intrasternal, intracranial, intramuscular and subcutaneous. Suitable devices for parenteral administration include needle (including microneedle) injectors, needle-free injectors and infusion techniques. An example of a needle free injection is Powderject™.

Parenteral formulations are typically aqueous solutions which may contain excipients such as salts, carbohydrates and buffering agents (preferably, to a pH of from 3 to 9), but, for some applications, they may be more suitably formulated as a sterile non-aqueous solution or as a powdered, dried form to be used in conjunction with a suitable vehicle such as sterile, pyrogen-free water.

The preparation of parenteral formulations under sterile conditions, for example, by lyophilisation, may readily be accomplished using standard pharmaceutical techniques well known to those skilled in the art.

The solubility of voriconazole and the antifungal CYP2C19 inhibitor used in the preparation of parenteral solutions may be increased by the use of appropriate formulation techniques, such as the incorporation of solubility-enhancing agents. Formulations for use with needle-free injection administration comprise a compound of the invention in powdered form in conjunction with a suitable vehicle such as sterile, pyrogen-free water. For example, the aqueous solubility of voriconazole may be increased by formulating it with one or more poloxamers as described in UK Patent Application No. 0327390.1 (incorporated herein by reference). Alternatively, the aqueous solubility of voriconazole may be increased by formulating it with a sulfobutyl ether cyclodextrin such as those disclosed in WO 91/11172 and WO 94/02518 (incorporated herein by reference). A formulation of voriconazole with a sulfobutyl ether cyclodextrin is described in WO 98/58877 (incorporated herein by reference).

Formulations for parenteral administration may be formulated to be immediate and/or modified/controlled release. Controlled/modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release. Thus compounds of

the invention may be formulated as a solid, semi-solid, or thixotropic liquid for administration as an implanted depot providing modified release of the active compound. Examples of such formulations include drug-coated stents and PGLA microspheres.

5 The compounds of the invention may also be administered topically to the skin or mucosa, that is, dermally or transdermally. Typical formulations for this purpose include gels, hydrogels, lotions, solutions, creams, ointments, dusting powders, dressings, foams, films, skin patches, wafers, implants, sponges, fibres, bandages and microemulsions. Liposomes may also be used. Typical carriers include alcohol, water,
10 mineral oil, liquid petrolatum, white petrolatum, glycerin, polyethylene glycol and propylene glycol. Penetration enhancers may be incorporated - see, for example, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 by Finnin and Morgan (October 1999). Topical administration may also be achieved using a patch, such as a transdermal iontophoretic patch.

15 Other means of topical administration include delivery by electroporation, iontophoresis, phonophoresis, sonophoresis and microneedle or needle-free (e.g. Powderject™, Bioject™, etc.) injection.

20 Formulations for topical administration may be formulated to be immediate and/or modified/controlled release. Controlled/modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release. It is within the scope of the present invention that compositions containing voriconazole and the antifungal CYP2C19 inhibitor may conveniently be combined in the form of a kit
25 suitable for coadministration of the compositions.

Thus the kit of the invention comprises two or more separate pharmaceutical compositions, at least one of which contains voriconazole and another contains the antifungal CYP2C19 inhibitor, and means for separately retaining said compositions,
30 such as a container, divided bottle, or divided foil packet. An example of such a kit is the familiar blister pack used for the packaging of tablets, capsules and the like.

The kit of the invention is particularly suitable for administering different dosage forms, for example, oral and parenteral, for administering the separate compositions at different
35 dosage intervals, or for titrating the separate compositions against one another. To assist compliance, the kit typically comprises directions for administration and may be provided with a so-called memory aid.

Examples

Example 1

5 Inhibition of Cytochrome P450 activity in human liver microsomes by fluconazole

The data in Table 1 below were determined according to the method described in Meler et al. (1985) Anal.Biochem. 151, 286-291, and in Funa and Imaoka (1987) Biochem. Biophys. Acta. 926, 349-358.

10 TABLE 1

Cytochrome P450	IC ₅₀ (µM)
CYP2C19 (S-Mephenytoin 4-hydroxylase)	47
CYP3A4 (Testosterone 6 beta -hydroxylase)	214

As demonstrated by the data above, fluconazole exhibits selective inhibition of the enzyme CYP2C19 over CYP3A4.

15 Example 2

In vitro metabolism of voriconazole in human liver microsomes and rCYP2C19 and rCYP3A4: Selectivity of enzyme inhibition by fluconazole

The following incubation mix (final concentrations) was used for all assays described in this study; 50mM potassium phosphate buffer (pH 7.4), 5mM MgCl₂, 5mM isocitric acid, 1U/mL isocitric acid dehydrogenase. Reducing equivalents required for P450 metabolism were provided by NADPH, which was regenerated using isocitric acid/isocitric acid dehydrogenase.

Time Course Studies

Incubations were performed in the following human liver microsome preparations; control batch HL-MIX-101 (prepared from a pool of 60 donors); two donors genotyped as CYP2C19 poor metabolisers (HH-92, HH-112) and a CYP2C19 extensive metaboliser with high CYP2C19 activity (HH-100). Relative CYP2C19 and CYP3A4 activities are shown in Table 2 below:

TABLE 2
Human liver microsome characteristics

	CYP2C19 genotype	Protein (mg/mL)	Total P450 (pmol/mL)	CYP3A4 activity (nmol/min/mg protein)	CYP2C19 activity (nmol/min/mg protein)
HL-MIX-101	Mixed pool	20.4	16	5.2	0.050
HH-92	PM	17.6	14	8.2	0.004
HH-112	PM	20.9	9	1.6	0.0012
HH-100	EM	18.7	7	3.8	0.18

5

(PM = poor metaboliser; EM = extensive metaboliser)

Additional incubations were performed with microsomes prepared from insect cells transfected with recombinant CYP2C19 and CYP3A4 (BDGENTEST® supersomes and Panvera baculosomes, respectively)

10

A series of preliminary studies were required to ensure the formation of the N-oxide metabolite was linear during the incubation period using the aforementioned reaction mixture. Here human liver microsomes (1mg/mL) were pre-incubated in the presence of the substrate voriconazole (25µM final concentration) prior to the addition of the NADPH. Note for studies using rCYP2C19 and rCYP3A4, pre-incubations were performed with NADPH and the reaction initiated by the addition of the substrate voriconazole. Aliquots (1mL) of the reaction mixture were collected over time (0-80mins) and added to 4mL of dichloromethane containing 50µL of internal standard (2-(2,4-difluorophenyl)-3-(4-pyrimidinyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-butanol; 15µg/mL). Samples were rotary mixed for 10 minutes, and then centrifuged at 3000 rpm for 5min (4°C). The upper aqueous layers were removed and discarded. The lower organic layer was evaporated to dryness at 37°C under a stream of N₂. Samples were subsequently reconstituted in 100µL mobile phase A (see below) and 25µL injected onto the HPLC.

15

20

25

Samples were analysed on an Agilent 1100 Series UV-HPLC. Chromatographic separation was performed using a Hichrom 100-5C18 column (150 x 4.6 mm) at a flow rate of 1 mL/min with UV- λ set at 254 nm. The mobile phases used were; (A) 0.1 M ammonium phosphate in 70:30 H₂O:MeOH, (pH adjusted to 7.0, prior to the addition of MeOH) and (B) MeOH, using the following gradient; 0-2 min (0% B), 2-20 (0-100% B), 20-23 (100% B), 23.1 (0% B). Column was allowed to re-equilibrate for 7 mins prior to next injection. Typical retention times were 7.9 min for fluconazole; 11.7 min for the N-oxide metabolite; 13.1 min for the internal standard and 14.5 min for voriconazole.

- 10 The inhibitory potential of fluconazole against voriconazole N-oxidation was investigated in human liver microsomes and rCYP2C19 and rCYP3A4 preparations. The final concentrations of fluconazole studied were 0.1, 1, 10, 100 and 1000 μ M.

Human liver microsomes were incubated at 1 mg/mL for 60 mins, rCYP2C19 at 10 pmol CYP/mL for 60 min and rCYP3A4 at 100 pmol CYP/mL for 20 mins. For each matrix, aliquots (4 mL) of the reaction mixture were pre-warmed at 37°C in a waterbath followed by the addition of 200 μ L NADPH (20 mM) and 40 μ L of respective fluconazole solutions (0-100 mM). Reactions were initiated by the addition of 50 μ L voriconazole (2 mM). At the end of the incubation time aliquots (n=3) were taken from each incubation mix and added into tubes containing 4 mL of dichloromethane and 50 μ L of internal standard (2-(2,4-difluorophenyl)-3-(4-pyrimidinyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-butanol; 15 μ g/mL). The extraction and analysis procedures followed that described above.

- 25 At the concentrations reported, formation of the N-oxide metabolite was linear to 60 mins in human liver microsomes preparations and rCYP2C19. In rCYP3A4 linearity was measured to 20 mins.

The inhibitory potential (IC_{50}) of fluconazole against metabolism of voriconazole to its N-oxide metabolite was studied in a pool of human liver microsomes (HL-MIX-101) as well as individual donors genotyped as being poor (HH-92 and HH-112) or extensive CYP2C19 metabolisers (HH-100). Furthermore the CYP2C19 PMs were subdivided as having either high and low CYP3A4 metabolic capacities. To better define the selectivity of fluconazole for inhibition of CYP3A4- or CYP2C19-mediated metabolism of voriconazole, rCYP3A4 or rCYP2C19 were also investigated. Results are summarised in Figures 3-8 and collated in Table 3.

TABLE 3

IC₅₀ determination for fluconazole in human liver microsomes (CYP2C19 PM & EM'S) and rCYP2C19 and rCYP3A4

	IC ₅₀ (μM)
HL-MIX-101 (mixed pool)	82
HH-92 (poor metaboliser)	214
HH-112 (poor metaboliser)	175
HH-100 (extensive metaboliser)	50
rCYP2C19	29
rCYP3A4	108

5

In CYP2C19 poor metaboliser human liver microsomes fluconazole is a weak inhibitor of voriconazole N-oxidation (IC₅₀~ 175μM and 214μM). More potent inhibitions were observed in the CYP2C19 extensive metaboliser microsomes (IC₅₀~ 50μM).

10 Experiments using rCYP2C19 and rCYP3A4 demonstrate fluconazole to be a more potent inhibitor of CYP2C19 mediated N-oxidation (IC₅₀~ 29μM) compared to CYP3A4 (IC₅₀~ 108μM).

15 The overall finding from these experiments highlights a 3-4 fold selectivity for fluconazole towards inhibition of CYP2C19 mediated voriconazole N-oxidation over CYP3A4 mediated N-oxidation.

Example 3

Clinical trials

20

A study was conducted to investigate the effect of co-administered fluconazole on steady state pharmacokinetics of voriconazole in healthy male subjects and to assess the safety and toleration of co-administered fluconazole and voriconazole. Ten healthy male subjects aged 21-55 were recruited to ensure at least 8 subjects completed the study, including two CYP2C19 poor metabolisers. The two treatments were:

25

1. a 400mg twice daily oral loading dose of voriconazole on day 1, followed by 200mg twice daily oral doses on Days 2-3 and a single 200mg oral dose on the

morning of Day 4.

2. a 400mg twice daily oral loading dose of voriconazole on Day 1, followed by 200mg twice daily oral doses on Days 2-3 and a single 200mg oral dose on the morning of Day 4, plus a single oral dose of 400mg fluconazole with the morning dose of voriconazole on Day 1, and single oral doses of 200mg fluconazole once daily on the morning of Days 2-5.

Subjects were randomly assigned to receive treatments either in the sequence of voriconazole followed by voriconazole plus fluconazole, or in the sequence voriconazole plus fluconazole followed by voriconazole.

Blood samples were taken on Days 4, 5 and 6 of each treatment period to provide plasma concentrations of voriconazole for calculation of the pharmacokinetic parameters C_{max} , T_{max} , AUC_0 , AUC_t and AUC_∞ for Day 4 of each treatment period. For the subjects classed as CYP2C19 extensive metabolisers, these parameters were then used to compare voriconazole alone versus voriconazole plus fluconazole. The same parameters for the subjects classified as CYP2C19 poor metabolisers were also used for comparison with the data from the extensive metabolisers.

The results are shown in Figures 9 and 10 (poor metabolisers) and 11 and 12 (extensive metabolisers). Figures 9 and 10 clearly show that fluconazole has little or no effect on the pharmacokinetics of voriconazole in poor metabolisers.

However, Figures 11 and 12 show the effect of 200mg fluconazole once daily on the standard dose of voriconazole of 200mg twice daily in an extensive metaboliser. It should be noted that at 24 hours after the last dose the voriconazole levels are maintained at >2000ng/ml which is considered to be in excess of the plasma concentration required for efficacy. Furthermore, the half-life of voriconazole in extensive metabolisers is increased to >18 hours.

This shows that co-administration of voriconazole with fluconazole results in reduced clearance of voriconazole from the body of an extensive metaboliser. This enables voriconazole to be present in sufficient plasma concentrations throughout the day so that it can achieve a therapeutic effect in an extensive metaboliser when administered once a day.

- Furthermore, the data indicates that by co-administration of voriconazole with fluconazole, plasma levels of voriconazole may be achieved at much reduced doses of voriconazole – a reduction by a factor of two for once daily dosing and four for twice daily dosing can be envisaged. In addition, the data indicates that significantly reduced
5. variability in the patient population can be achieved.

- The data shows that therapeutic plasma levels of voriconazole may be achieved at much reduced doses of voriconazole. This may allow poor metabolisers or heterozygous extensive metabolisers to reduce the administered voriconazole doses and blood levels
- 10 by a factor of 2 to 4. The lower systemic exposure achieved may in turn minimise any undesirable side effects.

CLAIMS

1. A therapeutic combination comprising voriconazole and an antifungal CYP2C19 inhibitor, wherein the voriconazole is present in an amount of about 5 to about 600 mg and the antifungal CYP2C19 inhibitor is present in an amount of about 5 to about 500 mg.
2. A combination according to claim 1, wherein the voriconazole is present in an amount of about 20 to about 300 mg and the antifungal CYP2C19 inhibitor is present in an amount of about 50 to about 200 mg.
3. A combination according to claim 1, wherein the voriconazole is present in an amount of about 25 to about 250 mg and the antifungal CYP2C19 inhibitor is present in an amount of about 75 to about 125 mg.
4. A therapeutic combination comprising voriconazole and an antifungal CYP2C19 inhibitor, wherein the voriconazole and antifungal CYP2C19 inhibitor are present in a weight ratio of about 1:4 to about 6:1.
5. A combination according to claim 4, wherein the voriconazole and antifungal CYP2C19 inhibitor are present in a weight ratio of about 1:2 to about 3:1.
6. A combination according to claim 4, wherein the voriconazole and antifungal CYP2C19 inhibitor are present in a weight ratio of about 3:2 to about 5:2.
7. A combination according to any preceding claim, wherein the antifungal CYP2C19 inhibitor is fluconazole.
8. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of voriconazole and an antifungal CYP2C19 inhibitor, together with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.
9. A composition according to claim 8, wherein the antifungal CYP2C19 inhibitor is fluconazole and the voriconazole and fluconazole are present in the amounts given in any one of claims 1 to 3 or the ratios given in any one of claims 4 to 6.
10. A kit comprising a plurality of separate containers, wherein at least one container contains voriconazole and at least one different container contains an antifungal

CYP2C19 Inhibitor.

11. A kit according to claim 10, wherein the antifungal CYP2C19 inhibitor is fluconazole and the voriconazole and fluconazole are present in the amounts given in any one of claims 1 to 3 or the ratios given in any one of claims 4 to 6.
12. A unit dosage form comprising a therapeutically effective amount of voriconazole and a therapeutically effective amount of an antifungal CYP2C19 inhibitor.
13. A unit dosage form according to claim 12, wherein the antifungal CYP2C19 inhibitor is fluconazole and the voriconazole and fluconazole are present in the amounts given in any one of claims 1 to 3 or the ratios given in any one of claims 4 to 6.
14. The use of a combination according to any one of claims 1 to 7, a composition according to claim 8 or claim 9, a kit according to claim 10 or claim 11 or a unit dosage form according to claim 12 or claim 13 in the manufacture of a medicament for the treatment of a fungal infection in a mammal.
15. A method of treating a fungal infection in a mammal, comprising administering to a mammal in need of such treatment an effective amount of a combination according to any one of claims 1 to 7, a composition according to claim 8 or claim 9, a kit according to claim 10 or claim 11 or a unit dosage form according to claim 12 or claim 13.

Figure 1 Steady state pharmacokinetic profile of an extensive metaboliser of voriconazole administered alone for 10 days

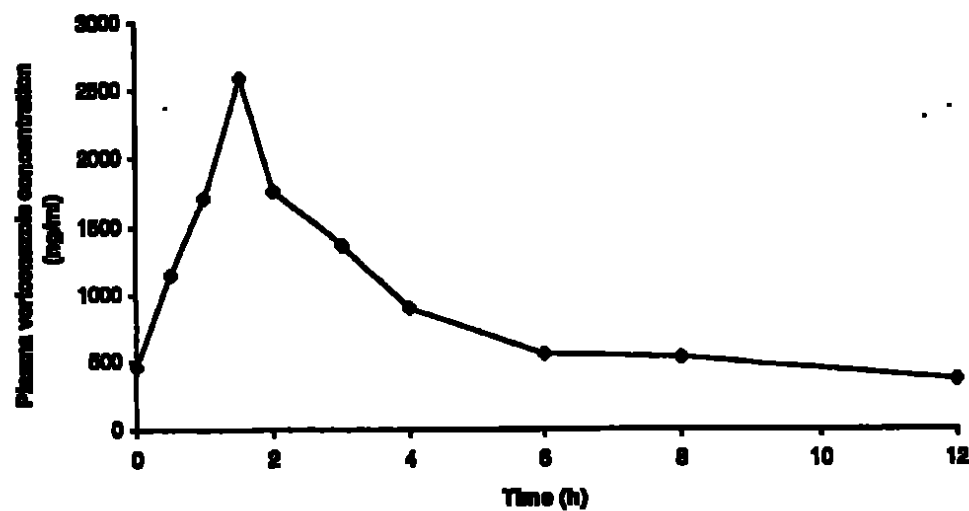


Figure 2 Steady state pharmacokinetic profile of a poor metaboliser of voriconazole administered alone for 10 days

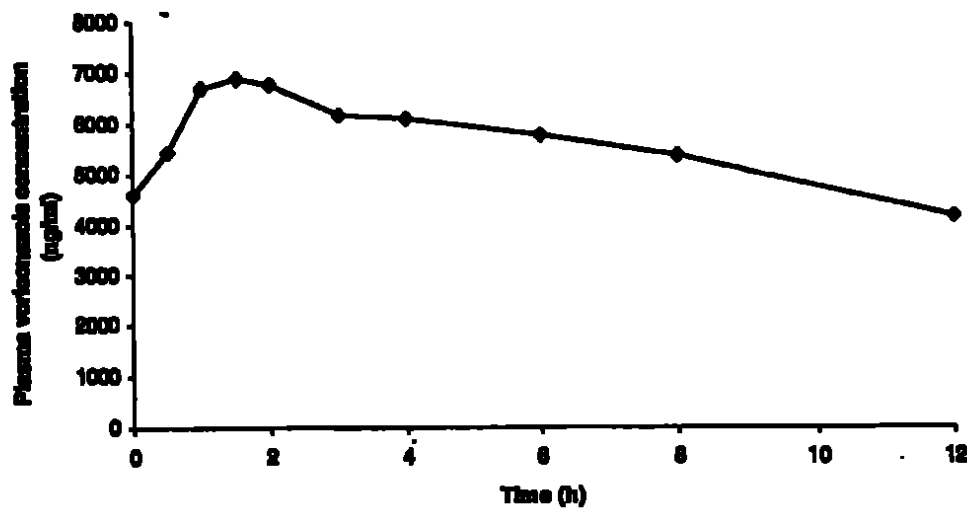


Figure 3 Effect of fluconazole on N-oxide metabolite formation in HL-MIX 101 (control pool) (each value is mean of n=3)
IS = Internal standard

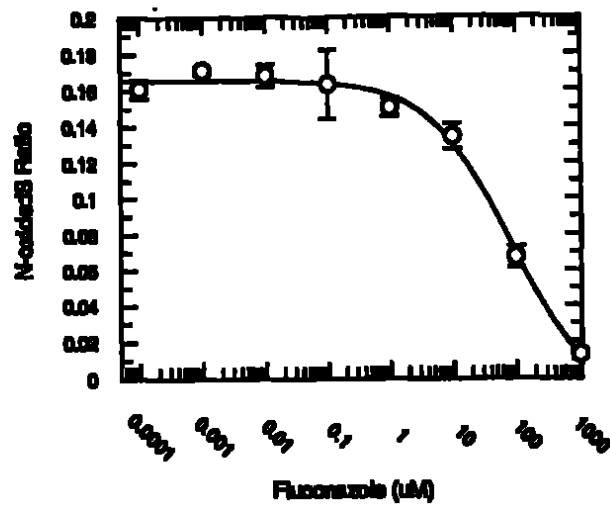


Figure 4 Effect of fluconazole on N-oxide metabolite formation in HH-92 (CYP2C19 poor metaboliser) (each value is mean of n=3)

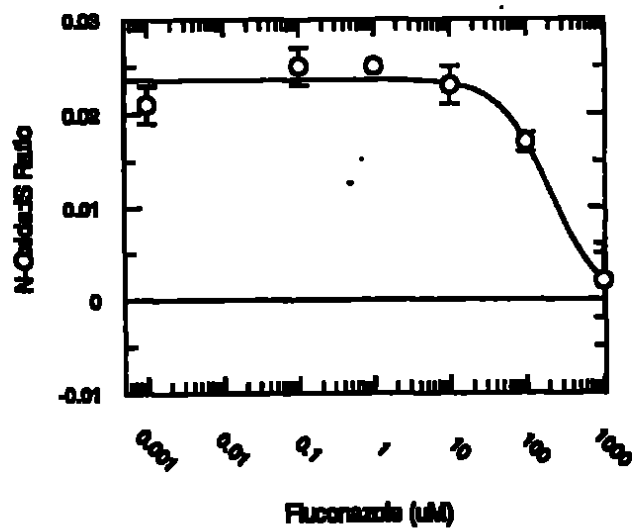


Figure 5 Effect of fluconazole on N-oxide metabolite formation in HH-112 (CYP2C19 poor metaboliser) (each value is mean of n=3)

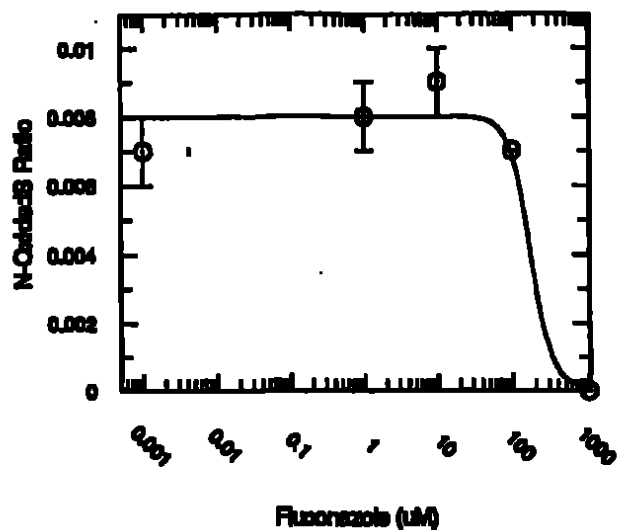


Figure 6 Effect of fluconazole on N-oxide metabolite formation in HH-100 (CYP2C19 extensive metaboliser) (each value is mean of n=3)

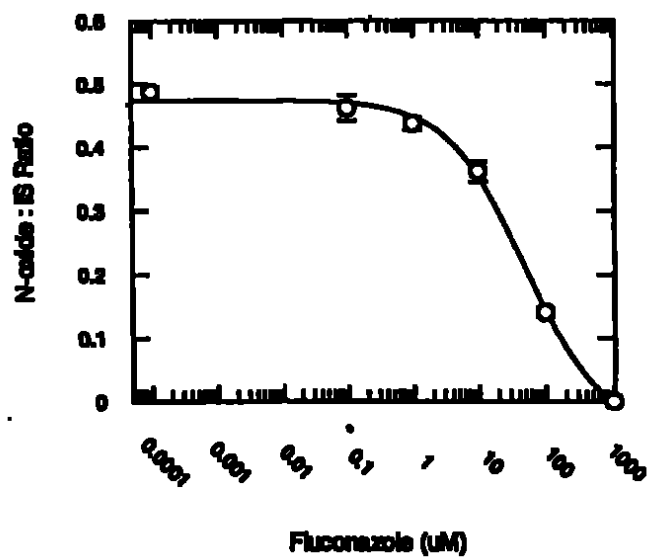


Figure 7 Effect of fluconazole on N-oxide metabolite formation in rCYP2C19 (each value is mean of n=3)

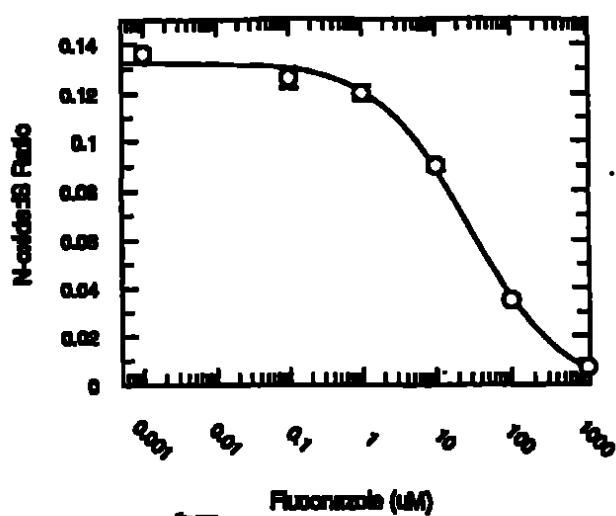
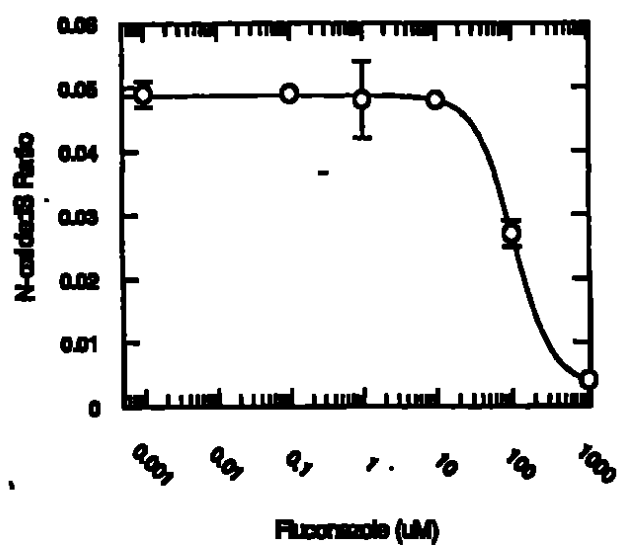
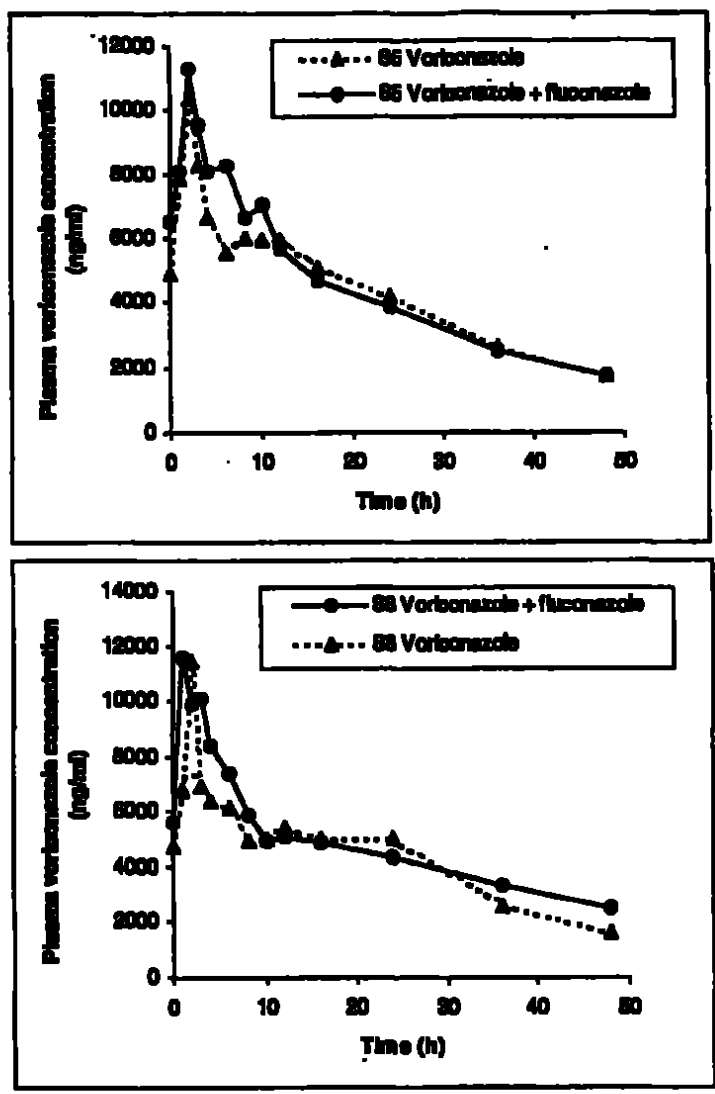


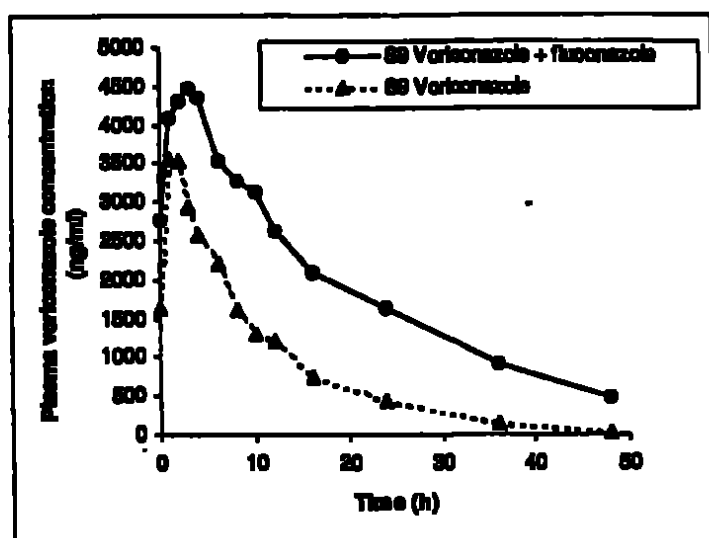
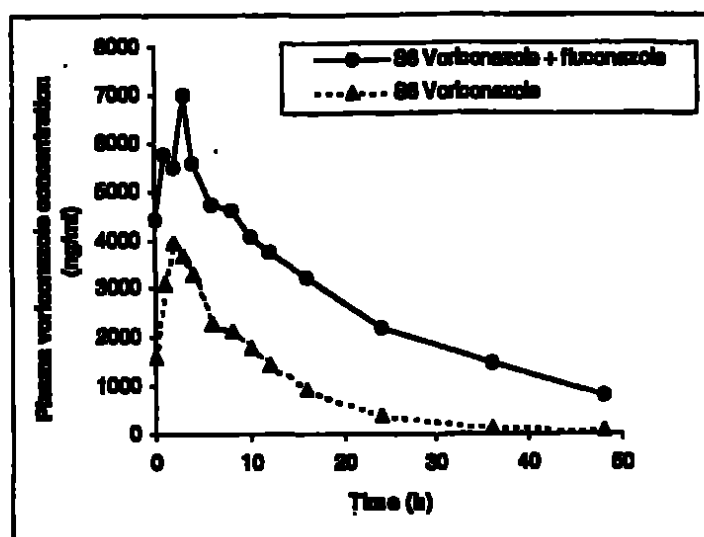
Figure 8 Effect of fluconazole on N-oxide metabolite formation in rCYP3A4 (each value is mean of n=3)



Figures 9 and 10 Pharmacokinetic profiles of two poor metabolisers of voriconazole when administered alone and together with fluconazole



Figures 11 and 12 Pharmacokinetic profile of two extensive metabolisers of voriconazole when administered alone and together with fluconazole



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PC32022A	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/IB2005/000098	International filing date (day/month/year) 13/01/2005	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 04/02/2004
Applicant PFIZER LIMITED		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 3 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box II).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the text,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IB2005/000098

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/4196 A61K31/506 A61P31/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

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, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GHANNOUN M ET AL: "IN VITRO EVALUATION OF VORICONAZOLE IN COMBINATION WITH ANTIFUNGALS" INTERNATIONAL JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES, INTERNATIONAL SOCIETY FOR INFECTIOUS DISEASES, HAMILTON, CA, vol. 6, no. SUPPL 2, June 2002 (2002-06), pages 2S50-2S51, XP008058584 ISSN: 1201-9712 cited in the application page 2S51, column 1, paragraph 3	1-15

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

☐ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (see specification)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

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

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, each combination being obvious to a person skilled in the art.

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 March 2006

Date of mailing of the international search report

17/03/2006

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 1201, 6010 Patentweg 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 940-2040, Tx. 31 661 epo nl,
Fax (+31-70) 940-3016

Authorized officer

Leherte, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2005/000098

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 15 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

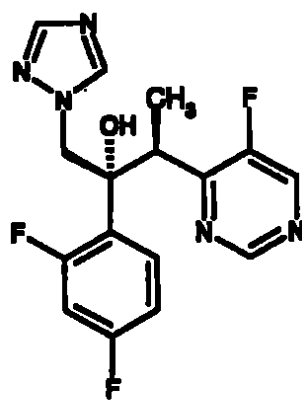
Combinación de voriconazol y un antifúngico Inhibidor de la CYP2C19

Campo de la invención

Esta invención se refiere a una nueva terapia de combinación que incluye voriconazol.

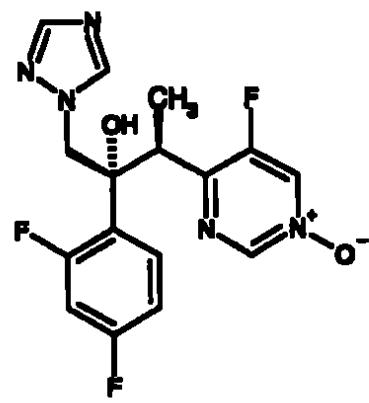
5 Antecedentes de la invención

(2R,3S)-2-(2,4-Difluorofenil)-3-(5-fluoro-4-pirimidinil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-butan-2-ol, también conocido como voriconazol, se describe en el documento EP-A-440372; véase en particular el Ejemplo 7. El voriconazol tiene la siguiente estructura:



y es útil en el tratamiento de infecciones fúngicas.

10 La farmacocinética del voriconazol está caracterizada por el metabolismo saturable que da como resultado incrementos no lineales de la exposición al incrementar los niveles de la dosis. Además, la exposición al fármaco varía hasta un grado significativo entre sujetos. El voriconazol se metaboliza por las isozimas CYP2C19, CYP2C9 y CYP3A4 del citocromo P450. La mayor parte del metabolito
15 circulante, la estructura del cual se da a continuación es el resultado de la N-oxidación.



Hemos encontrado que el metabolismo de voriconazol depende en gran medida del genotipo de los sujetos que se están tratando. Un genotipo metaboliza el voriconazol extensamente, lo que conduce al aclaramiento rápido del voriconazol del

cuerpo y, consecuentemente a bajos niveles en plasma de voriconazol (que varían de alrededor de 0,6 a alrededor de 1,4 µg/ml). En esta memoria descriptiva este genotipo se denominará "metabolizadores extensos". Un segundo genotipo se puede caracterizar como un metabolizador pobre del voriconazol: en este genotipo el voriconazol se aclara mucho más lentamente y por lo tanto permanece a más altos niveles en el cuerpo (que varían desde alrededor de 3,5 hasta alrededor de 5,5 µg/ml). En esta memoria descriptiva este genotipo se denominará "metabolizadores pobres". Se cree que el genotipado es debido a un gen recesivo: los metabolizadores extensos homocigóticos componen alrededor del 73% de la población caucásica y el 35% de la población japonesa; los metabolizadores extensos heterocigóticos componen alrededor del 25% de la población caucásica y el 46% de la japonesa. En contraste, los metabolizadores pobres componen solo alrededor del 2% de la población caucásica y alrededor del 19% de la japonesa.

Se entiende ahora que la variabilidad entre genotipos con respecto al metabolismo del voriconazol depende del alcance hasta el que la enzima P450C19 de citocromo (de aquí en adelante denominada CYP2C19) está presente en el cuerpo: la enzima CYP2C19 está presente en los metabolizadores extensos, mientras que los metabolizadores pobres carecen de la enzima funcional. Véase, por ejemplo, M de Moraes, G. Wilkinson, J Blaisdell et al. J. Biol. Chem. (1994), 269, 15419-15422 (incorporada en su totalidad aquí como referencia).

En la práctica, el voriconazol se administra a los metabolizadores tanto extensos como pobres sin ajuste de la dosis. Sin embargo, la necesidad de que el voriconazol esté presente en cantidades suficientes en plasma para ejercer un efecto terapéutico en los metabolizadores extensos requiere una alta dosis del fármaco: la dosis diaria recomendada usual es 400 mg(200 mg dos veces al día). Esta dosis en los metabolizadores pobres da como resultado una alta exposición sistémica que puede conducir a efectos secundarios indeseables. Además, el rápido aclaramiento del fármaco por los metabolizadores extensos requiere que el compuesto sea administrado dos veces al día para permitirle mantener los niveles en plasma a lo largo del día y ejercer un efecto terapéutico. La necesidad de una terapia dos veces al día plantea cuestiones de cumplimiento si el voriconazol se lo debe autoadministrar el paciente.

M. Ghannoum, N. Isham, M. Hossain y D. Sheehan, Int. J. Infect. Dis. (2002), Vol. 6 Supp. 2, 2S50 describe combinaciones in vitro de voriconazol con agentes antifúngico que incluyen anfotericina B, Abelcet™, 5-fluorocitosina y fluconazol, e

Investiga su sinergia del mecanismo contra varios organismos. Las combinaciones de voriconazol con fluconazol se afirma que son el 39% aditivas y el 61% indiferentes.

5 M. Ghannoum, N. Isham y D. Sheehan, Abstracts of the Interscience Conference o Antimicrobial Agents and Chemotherapy (2002) 42, 385 también describe combinaciones in vitro de voriconazol con anfotericina B, Abelcet™, fluconazol, micafungina, ravuconazol y caspofungina. Las combinaciones de voriconazol con fluconazol se afirma que son el 100% indiferentes, es decir no se observó sinergia del mecanismo.

10 H.J. Scherpbier, M.I. Hillhorst and T.W. Kuijpers, Clin. Infect. Dis. (2003) 37, 828, describe el tratamiento de un paciente de SIDA con una combinación de fármacos antiretrovirales y publica una interacción entre inhibidores de proteasa y voriconazol cuando se añadió el último a la terapia de un paciente para tratar candidiasis esofágica. La interacción implicaba impedimento de la función hepática y elevadas concentraciones en plasma de lopinavir, nevirapina y amprenavir. No se midieron las concentraciones en plasma de voriconazol en los pacientes.

15 N. Wood, K. Tan, L. Purkins, G. Layton, J. Hamlin, D. Kleinermans and D. Nichols, Br. J. Clin. Pharmacol. (2003) 56, 56 describe un estudio para determinar los efectos del inhibidor de la bomba de protones omeprazol, un inhibidor de la CYP2C19, en la farmacocinética del estado estacionario del voriconazol. El estudio concluyó que el omeprazol no tenía efecto clínicamente relevante en la exposición a voriconazol, sugiriendo que no es necesario un ajuste de la dosificación de voriconazol para

20 pacientes en los que la terapia de omeprazol está iniciada.

Sería deseable idear una terapia de voriconazol que elimine o reduzca la variabilidad entre sujetos. Además, sería deseable idear una terapia de voriconazol en la que la dosis administrada de voriconazol fuera reducida. Además, sería deseable idear una terapia de voriconazol en la que el aclaramiento del fármaco del plasma fuera reducido, permitiendo por ello que el voriconazol se administrara una vez al día.

25

Hemos encontrado sorprendentemente que la inhibición de la enzima CYP2C19 por co-administración de voriconazol con un segundo antifúngico diferente capaz de la inhibición de la actividad del CYP2C19, reduce marcadamente el metabolismo en los metabolizadores extensos de voriconazol, provocando que el perfil farmacocinético de tales sujetos se aproxime al de los metabolizadores pobres. Esto da como resultado una variabilidad entre sujetos marcadamente reducida y que los niveles en plasma terapéuticos se consigan a dosis mucho más bajas de voriconazol.

30

35 Además, da como resultado un aclaramiento reducido de voriconazol del cuerpo,

permitiendo que el voriconazol esté presente en concentraciones en plasma suficientes a lo largo del día con el potencial para conseguir un efecto terapéutico cuando se administra una vez al día.

Sumario de la invención

5 La invención proporciona en un primer aspecto una combinación terapéutica que comprende voriconazol y un antifúngico inhibidor de la CYP2C19 en cantidades o relaciones en peso específicas, definidas con más detalle aquí a continuación.

 La invención también proporciona en un segundo aspecto una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de voriconazol y
10 un antifúngico inhibidor de la CYP2C19, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

 La invención también proporciona en un tercer aspecto una forma de dosificación unitaria que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de voriconazol y una cantidad terapéuticamente efectiva de un antifúngico inhibidor de la
15 CYP2C19.

 La invención proporciona adicionalmente en un cuarto aspecto un kit que comprende una pluralidad de recipientes separados, en el que por lo menos un recipiente contiene voriconazol y por lo menos un recipiente diferente contiene un
20 antifúngico inhibidor de la CYP2C19.

20 La invención adicionalmente proporciona en un quinto aspecto el uso de la combinación, composición, kit o forma de dosificación unitaria anterior para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección fúngica en un mamífero.

 La invención también proporciona en un sexto aspecto un método para tratar
25 una infección fúngica en un mamífero, que comprende administrar a un mamífero que necesite tal tratamiento una cantidad efectiva de la combinación, composición, kit o forma de dosificación unitaria anterior.

 De aquí en adelante la combinación terapéutica, composición farmacéutica, forma de dosificación unitaria, kit, uso y método de la presente invención se
30 denominarán conjuntamente "la combinación de la presente invención".

Breve descripción de los dibujos

 La Fig. 1 ilustra el perfil farmacocinético de un metabolizador extenso de voriconazol cuando se administra solo.

35 La Fig. 2 ilustra el perfil farmacocinético de un metabolizador pobre de voriconazol cuando se administra solo.

La Fig. 3 ilustra el efecto del fluconazol en la formación del metabolito de N-óxido in vitro en microsoma de hígado humano HL-MIX 101 (mezcla de control).

La Fig. 4 ilustra el efecto del fluconazol en la formación del metabolito de N-óxido in vitro microsoma de hígado humano HH-92 (metabolizador pobre de CYP2C19).

La Fig. 5 ilustra el efecto del fluconazol en la formación del metabolito de N-óxido in vitro en microsoma de hígado humano HH-112 (metabolizador pobre de CYP2C19).

La Fig. 6 ilustra el efecto del fluconazol en la formación del metabolito de N-óxido in vitro en microsoma de hígado humano HH-100 (metabolizador pobre de CYP2C19).

La Fig. 7 ilustra el efecto del fluconazol en la formación del metabolito de N-óxido in vitro en rCYP2C19.

La Fig. 8 ilustra el efecto del fluconazol en la formación del metabolito de N-óxido in vitro en rCYP3A4.

Las Figs. 9 y 10 son perfiles farmacocinéticos de dos metabolizadores pobres de voriconazol cuando se administran solos y conjuntamente con fluconazol.

Las Figs. 11 y 12 son perfiles farmacocinéticos de dos metabolizadores extensos de voriconazol cuando se administran solos y conjuntamente con fluconazol.

Descripción Detallada de Realizaciones Preferidas

Una parte de la combinación de la presente invención es voriconazol. El voriconazol se describe en el documento EP-A-440372 (Incorporado en su totalidad aquí como referencia); véase en particular el Ejemplo 7. Como se describe con más detalle a continuación, el voriconazol se puede administrar como la base libre, o en forma de una de sus sales, solvatos o profármacos.

La otra parte de la combinación de la presente invención es un antifúngico inhibidor de la CYP2C19. La naturaleza precisa del antifúngico no está particularmente limitada con tal de que exhiba actividad antifúngica y sea capaz de actuar como inhibidor de la enzima CYP2C19 humana. En la presente memoria descriptiva el "inhibidor de la CYP2C19" cubre cualquier compuesto capaz de inhibir la acción de la enzima CYP2C19, tal como se describe en la revisión por Desta et al. (2002) Clinical Pharmacokinetics 41 (12), 913-958 (incorporada aquí en su totalidad como referencia). Se requiere preferentemente un valor de K_i de menos de 10 μ M para asegurar la inhibición del metabolismo del voriconazol a dosis terapéuticas típicas. El ensayo estándar in vitro para la determinación de K_i usa (S)-mefenitoina como sustrato sonda

y la medida de la 4'-hidroxilación - véase Meier et al. (1985) Anal. Biochem. 151, 288-291 (incorporada en su totalidad aquí como referencia).

Los ejemplos de antifúngicos inhibidores de la CYP2C19 incluyen fluconazol, que tiene una K_i de 2 μM - véase L.C. Winkers, C.J. Wurden, E. Storch et al., Drug Metab Dispos (1998) 24, 610-614. Se describen ejemplos adicionales de inhibidores de la CYP2C19 en Desta et al (2002) (al que nos referimos anteriormente).

Se prefiere que el antifúngico inhibidor de la CYP2C19 sea capaz de inhibir selectivamente el metabolismo del voriconazol por la enzima CYP2C19 por encima de la enzima CYP3A4. La selectividad para las isozimas se puede medir por la potencia inhibidora relativa contra la actividad de la (S)-mefenitoína 4-hidroxilasa y la testosterona 6 beta hidroxilasa: la medida de la actividad de la última se describe en Funa and Imaoka (1987) Biochem. Biophys. Acta. 926, 349-358 (incorporada en su totalidad aquí como referencia). Más específicamente la selectividad puede ser demostrada por los efectos sobre la N-oxidación del voriconazol usando concentraciones de sustrato 25 y 2500 μM para verificar los efectos sobre la CYP2C19 (enzima de alta afinidad) y 3A4 (enzima de baja afinidad) respectivamente. La metodología para medir la N-oxidación del voriconazol por isozimas de citocromo P450 se describe por Hyland, Jones and Smith (2003) Drug Metabolism and Disposition, 31(5), 540-547 (incorporada aquí en su totalidad como referencia). El nivel preciso de selectividad requerida depende del antifúngico inhibidor de la CYP2C19 y su farmacocinética y variabilidad entre sujetos: sin embargo, preferimos que el antifúngico inhibidor de la CYP2C19 exhiba una selectividad para la CYP2C19 por encima de la CYP3A4 (tal como se mide por sus valores de IC_{50} relativos en la publicación de Hyland et al. anteriormente mencionada) de 2 a 10, y preferentemente de 3 a 6. Sin desear estar vinculados a la teoría, se cree que la inhibición selectiva de la CYP2C19 por encima de la CYP3A4 permite que se reduzca la variabilidad entre sujetos y que los niveles terapéuticos en plasma se consigan a dosis más bajas de voriconazol, mientras disminuyen los posibles efectos secundarios indeseables en la población de pacientes bajo el actual régimen de dosificación recomendado. A bajas concentraciones la CYP2C19 es la ruta predominante de aclaramiento mientras que a concentraciones más altas la ruta de CYP3A4 de metabolismo se convierte en la principal, no saturable, ruta de aclaramiento del voriconazol.

Preferentemente, el antifúngico inhibidor de la CYP2C19 tiene una semivida farmacocinética apropiada para permitir la combinación de voriconazol/antifúngico inhibidor de la CYP2C19 para mantener los niveles en plasma a lo largo del día y

conseguir un efecto terapéutico cuando se administra una vez al día. Las semividas apropiadas varían de 6 a 72 horas, preferentemente de 12 a 48 horas, y más preferentemente de 18 a 36 horas.

Se prefiere que el antifúngico inhibidor de la CYP2C19 se excrete del cuerpo principalmente en forma de fármaco sin cambios. Sin desear estar vinculados a la teoría, se cree que un antifúngico inhibidor de la CYP2C19 que se excreta del cuerpo principalmente como fármaco sin cambios permite que la variabilidad entre sujetos se reduzca tanto del antifúngico inhibidor de la CYP2C19 como del voriconazol. Preferentemente de 50 a 99%, más preferentemente de 70 a 80% y lo más preferentemente alrededor del 75% del fármaco se excreta del cuerpo sin cambios.

El antifúngico inhibidor de la CYP2C19 exhibe actividad antifúngica. Los ejemplos de inhibidores de la CYP2C19 que son también antifúngicos incluyen azoles tales como fluconazol. Esto confiere la ventaja adicional de que la combinación no exhibe otro efecto más que el efecto antifúngico. El segundo antifúngico tendría preferentemente un efecto aditivo a la actividad antifúngica y puede ser aprobado preferentemente para su uso seguro en la misma población de pacientes. El efecto antifúngico global depende, por supuesto, de la infección específica que se está tratando, la dosis de voriconazol y antifúngico inhibidor de la CYP2C19 administrado, y la edad, sexo, peso y estado del paciente que se está tratando.

Es especialmente preferido que el antifúngico inhibidor de la CYP2C19 sea fluconazol.

La combinación de la presente invención comprende voriconazol y un antifúngico inhibidor de la CYP2C19. El voriconazol y el antifúngico inhibidor de la CYP2C19 se pueden administrar en forma de la base o ácido libre, o en la forma de una de sus sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables.

Las sales farmacéuticamente aceptables de voriconazol y el antifúngico inhibidor de la CYP2C19 incluyen sus sales de adición de ácido y base.

Las sales de adición de ácido apropiadas se forman de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzoato, hidrocioruro/cloruro, hidrobromuro/bromuro, hidroyoduro/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato,

fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

Las sales de adición de base apropiadas se forman de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

Para una revisión de las sales apropiadas, véase "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" por Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

Una sal farmacéuticamente aceptable de voriconazol o un antifúngico inhibidor de la CYP2C19 se puede preparar fácilmente mezclando conjuntamente disoluciones de voriconazol o el antifúngico inhibidor de la CYP2C19 y el ácido o base deseado, según sea apropiado. La sal puede precipitar en la disolución y ser recogida por filtración o se puede recuperar por evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal puede variar de completamente ionizada hasta casi no ionizada.

El voriconazol y el antifúngico inhibidor de la CYP2C19 puede existir tanto en la forma solvatada como sin solvatar. El término "solvato" se usa aquí para describir un complejo molecular que comprende voriconazol y/o el antifúngico inhibidor de la CYP2C19 y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se emplea cuando dicho disolvente es agua.

De aquí en adelante todas las referencias a voriconazol y/o el antifúngico inhibidor de la CYP2C19 incluyen las referencias a sus sales, solvatos y complejos y a los solvatos y complejos de sus sales.

La combinación de la invención incluye voriconazol y un antifúngico inhibidor de la CYP2C19 como se define aquí anteriormente, sus polimorfos y profármacos.

Tal como se afirma, la invención incluye todos los polimorfos de voriconazol y/o el antifúngico inhibidor de la CYP2C19 como se define aquí anteriormente.

También están dentro del alcance de la invención los llamados "profármacos" de voriconazol y/o el antifúngico inhibidor de la CYP2C19. De este modo ciertos derivados de voriconazol y/o el antifúngico inhibidor de la CYP2C19 que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica ellos mismos, cuando se administran dentro o sobre el cuerpo, se pueden convertir en compuestos que tienen la actividad deseada, por ejemplo, por escisión hidrolítica. Tales derivados se denominan "profármacos". Se puede encontrar información adicional sobre el uso de profármacos en "Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella) y

"Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987 (ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

Los profármacos según la invención se pueden producir, por ejemplo, reemplazando funcionalidades apropiadas presentes en el voriconazol y/o el
5 antifúngico inhibidor de la CYP2C19 con ciertos restos conocidos por los expertos en la técnica como "pro-restos" tal como se describe, por ejemplo, en "Design of Prodrugs" por H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

El voriconazol contienen una funcionalidad alcohol (-OH), por lo tanto algunos ejemplos de profármacos según la invención pueden incluir uno de sus ésteres o
10 éteres, por ejemplo, reemplazando el hidrógeno por fosforilación para proporcionar dihidrogenofosfato de (2R,3S)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(5-fluoro-4-pirimidinil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-butilo como se describe en el documento WO 97/28169 (incorporado en su totalidad aquí como referencia); véase en particular el Ejemplo 3.

Similarmente, cuando el antifúngico inhibidor de la CYP2C19 es fluconazol,
15 este compuesto también contiene una funcionalidad alcohol (-OH), por lo tanto algunos ejemplos de profármacos según la invención pueden incluir uno de sus ésteres o éteres, por ejemplo, reemplazando el hidrógeno por fosforilación para proporcionar dihidrogenofosfato de 2-(2,4-difluorofenil)-1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-propilo como se describe en el documento WO 97/28169; véase en particular el Ejemplo 1, o una de
20 sus sales farmacéuticamente aceptable, especialmente la sal de sodio (Prodif®). Se pueden encontrar ejemplos adicionales de grupos de reemplazo según los ejemplos precedentes y ejemplos de otros tipos de profármacos en las referencias anteriormente mencionadas.

El antifúngico inhibidor de la CYP2C19 puede contener uno o más átomos de
25 carbono asimétrico y puede por lo tanto existir en forma de dos o más estereoisómeros. Cuando el antifúngico inhibidor de la CYP2C19 contiene un grupo alquenilo o alquenileno, son posibles los isómeros geométricos cis/trans o (Z/E). Cuando el compuesto contiene, por ejemplo, un grupo ceto u oxima o un resto aromático, puede ocurrir el isomerismo tautómero ("tautomerismo"). Por consiguiente
30 un único compuesto puede exhibir más de un tipo de isomerismo.

Dentro del alcance de la invención están incluidos todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautómeras del antifúngico inhibidor de la CYP2C19, incluyendo los compuestos que exhiben más de un tipo de isomerismo, y mezclas de uno o más de ellos. También están incluidas las sales de adición de ácido o base en

las que el contralón es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina, o racémicos, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.

Los isómeros cis/trans se pueden separar por técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo, cromatografía y cristalización
5 fraccionada.

Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro apropiado o la resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC) quiral.

10 Alternativamente, el racemato (o un precursor racémico) se puede hacer reaccionar con un compuesto ópticamente activo apropiado, por ejemplo, un alcohol, o, en el caso en el que el antifúngico inhibidor de la CYP2C19 contiene un resto ácido o básico, un ácido o base tal como ácido tartárico o 1-feniletilamina. La mezcla diastereoisomérica resultante se puede separar por cromatografía y/o cristalización
15 fraccionada y convertir uno o ambos diastereoisómeros en el(los) enantiómero(s) puro(s) por medios bien conocidos por una persona experta.

Los compuestos quirales usados en la combinación de la invención (y sus precursores quirales) se pueden obtener en forma enantioméricamente enriquecida usando cromatografía, típicamente HPLC, en una resina asimétrica con una fase móvil que
20 consiste en un hidrocarburo, típicamente heptano o hexano, que contiene de 0 a 50% de isopropanol, típicamente de 2 a 20%, y de 0 a 5% de una alquilamina, típicamente 0,1% de dietilamina. La concentración del eluato da la mezcla enriquecida.

Los conglomerados estereoisoméricos se pueden separar por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica – véase, por ejemplo,
25 "Stereochemistry of Organic Compounds" por E. L. Eliel (Wiley, New York, 1994).

La combinación de la invención comprende una cantidad de antifúngico inhibidor de la CYP2C19 efectiva como antifúngico y efectiva para inhibir la acción de la enzima CYP2C19, preferentemente para inhibir selectivamente dicha enzima por encima de la enzima CYP3A4. La dosis precisa administrada depende de varios
30 factores tales como la edad, sexo, peso y estado del paciente que se está tratando. Sin embargo, preferimos que la dosis administrada sea de alrededor de 5 a alrededor de 500 mg, más preferentemente de alrededor de 10 a alrededor de 250 mg, incluso más preferentemente de alrededor de 50 mg a alrededor de 200 mg y lo más preferentemente de alrededor de 75 a alrededor de 125 mg. Preferentemente el
35 antifúngico inhibidor de la CYP2C19 es fluconazol.

La combinación de la invención comprende una cantidad de voriconazol efectiva para actuar como antifúngico. La dosis precisa administrada depende de varios factores tales como la edad, sexo, peso y estado del paciente que se está tratando. Sin embargo, nosotros preferimos que la dosis administrada sea de
5 alrededor de 5 a alrededor de 600 mg, preferentemente de alrededor de 10 a alrededor de 500 mg, más preferentemente de alrededor de 20 a alrededor de 300 mg, y lo más preferentemente de alrededor de 25 a alrededor de 250 mg. Una dosis de alrededor de 200 mg es particularmente preferida: esta confiere una ventaja particularmente significativa según la presente invención porque la dosis de
10 voriconazol puede ser la mitad de sus usuales niveles de 400 mg, minimizando de este modo los efectos secundarios indeseables.

En realizaciones preferidas, la combinación de la presente invención se va a administrar a un paciente una vez al día. Esto confiere la ventaja particular de mejor cumplimiento del tratamiento por el paciente. Sin embargo, también se contempla que
15 está dentro del alcance de la presente invención la administración dos, tres o cuatro veces al día, aunque la dosis por administración sería reducida adicionalmente.

La relación en peso en la que se administran los componentes de la combinación de la invención varía dependiendo de varios factores tales como la edad, sexo, peso y estado del paciente que se está tratando. Sin embargo, preferimos que el
20 voriconazol y el antifúngico inhibidor de la CYP2C19 se administren en una relación en peso que varía de alrededor de 1:4 a alrededor de 1:6, preferentemente de alrededor de 1:2 a alrededor de 3:1, y más preferentemente de alrededor de 3:2 a alrededor de 5:2. Preferentemente el antifúngico inhibidor de la CYP2C19 es fluconazol.

Las infecciones fúngicas que se pueden tratar con las combinaciones de la
25 invención han sido extensamente descritas en la bibliografía, incluyendo el documento EP-A-440372, e incluyen infecciones tópicas, infecciones de mucosas, tales como candidiasis vaginal, candidiasis esofágica y orofaríngea, e infecciones sistémicas. Además, la combinación terapéutica de la invención se puede usar para tratar reacciones alérgicas, tales como rinosinusitis alérgica. Las infecciones fúngicas que se
30 pueden tratar con la combinación terapéutica de la invención incluyen las causadas por, entre otros, *Candida* spp, *Trichophyton* spp, *Microsporum* spp, *Epidermophyton floccosum*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* spp, *Fusarium* spp, *Scedosporium* spp., *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Histoplasma* spp, *Blastomyces dermatitidis*, *Alternaria* spp, *Exophiala* spp, *Fonsecaea pedrosoi*,
35 *Penicillium marneffei*, *Phialophora* spp. o *Paecilomyces lilacinus*. Se apreciará que la

referencia al tratamiento se pretende que incluya la profilaxis así como el alivio de los síntomas establecidos.

En la combinación terapéutica de la presente invención, el voriconazol y el antifúngico inhibidor de la CYP2C19 se pueden administrar, con respecto a las formas de dosificación, separada o conjuntamente el uno con el otro, y con respecto a su tiempo de administración, simultánea o secuencialmente. De este modo, la administración de voriconazol puede ser previamente, concurrentemente, o subsecuentemente a la administración del inhibidor de la CYP2C19 antifúngico. El tiempo entre cada administración puede variar dentro de un intervalo de dosificación de 24 horas.

La forma de dosificación unitaria de la invención es una forma de dosificación en la que están presentes tanto el voriconazol como el antifúngico inhibidor de la CYP2C19. Puede ser una formulación sólida para la administración oral tal como un comprimido, una cápsula que contiene partículas, líquido o polvo, una pastilla romboédrica (que incluye las rellenas de líquido), un chicle, un gel, una disolución sólida, un liposoma, una película (que incluye las mucoadhesivas), óvulos, una pulverización o una formulación líquida, unas formulaciones parenterales (típicamente una disolución acuosa que puede contener excipientes como se define aquí a continuación), o una formulación para la administración tópica a la piel o mucosa (es decir dérmica o transdérmicamente) tal como un hidrogel, una loción, una disolución, una crema, una pomada, un polvo para espolvorear, un apósito, una espuma, un parche para la piel, una oblea, un implante, una esponja, una fibra, un vendaje o una microemulsión. Preferentemente, la forma de dosificación unitaria de la invención es un comprimido o cápsula, especialmente un comprimido, que contiene voriconazol y el antifúngico inhibidor de la CYP2C19.

Los compuestos de la combinación de la invención deseados para su uso farmacéutico se pueden administrar como productos cristalinos o amorfos. Se pueden obtener, por ejemplo, en forma de masas sólidas, polvos, o películas por métodos tales como precipitación, cristalización, liofilización, secado por pulverización, o secado por evaporación. Se puede usar el secado por microondas o radiofrecuencias para este propósito.

Generalmente, la composición de la invención se administrará en forma de una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se usa aquí para describir cualquier ingrediente distinto de los compuestos de la invención. La elección de excipiente dependerá en gran medida de

factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente en la solubilidad y estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.

Las composiciones farmacéuticas apropiadas para el suministro de compuestos de la presente invención y los métodos para su preparación serán
5 fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Tales composiciones y métodos para su preparación se pueden encontrar, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995).

Los compuestos de la invención se pueden administrar oralmente. La administración oral puede implicar tragar, de modo que los compuestos entran en el
10 tracto gastrointestinal, o se puede emplear la administración bucal o sublingual por la que los compuestos entran en la corriente sanguínea directamente desde la boca.

Las formulaciones apropiadas para administración oral incluyen formulaciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas que contienen partículas, líquidos o polvos, pastillas romboédricas (que incluyen las rellenas de líquido), chicles, multi- y nano-
15 partículas, geles, disolución sólida, liposomas, películas (que incluyen las mucoadhesivas), óvulos, pulverizaciones y formulaciones líquidas.

Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, disoluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones se pueden emplear como rellenos en cápsulas blandas y duras y típicamente comprenden un vehículo, por ejemplo, agua, etanol,
20 polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa, o un aceite apropiado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas se pueden preparar también por la reconstitución de un sólido, por ejemplo, de un sobrecito.

Los compuestos de la invención se pueden usar también en formas de
25 dosificación de disolución rápida, de desintegración rápida tales como las descritas en Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11(6), 981-986 por Liang and Chen (2001).

Para las formas de dosificación de comprimido, dependiendo de la dosis, el fármaco constituye del 1% en peso al 80% en peso de la forma de dosificación, más típicamente del 5% en peso al 60% en peso de la forma de dosificación. Además del
30 fármaco, los comprimidos generalmente contienen un desintegrante. Los ejemplos de desintegrantes incluyen almidón glicolato de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, croscaramelosa de sodio, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa substituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato de sodio.

Generalmente, el desintegrante comprenderá de 1% en peso a 25% en peso, preferentemente de 5% en peso a 20% en peso de la forma de dosificación.

Se usan generalmente aglomerantes para impartir cualidades de cohesividad a una formulación de comprimido. Los aglomerantes apropiados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos pueden contener también diluyentes, tales como lactosa (monohidrato, monohidrato secado por pulverización, anhidro y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato cálcico dibásico dihidrato.

Los comprimidos pueden incluir también opcionalmente agentes tensioactivos, tales como laurilsulfato de sodio y polisorbato 80, y deslizantes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos comprenden de 0,2% en peso a 5% en peso del comprimido, y los deslizantes pueden comprender de 0,2% en peso a 1% en peso del comprimido.

Los comprimidos también contienen generalmente lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, estearilfumarato de sodio, y mezclas de estearato de magnesio con laurilsulfato de sodio. Los lubricantes generalmente comprenden de 0,25% en peso a 10% en peso, preferentemente de 0,5% en peso a 3% en peso del comprimido.

Otros Ingredientes posibles incluyen antioxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes enmascaradores del sabor.

Los comprimidos ejemplares contienen hasta alrededor del 80% de fármaco, de alrededor de 10% a alrededor de 90% en peso de aglomerante, de alrededor de 0% en peso a alrededor de 85% en peso de diluyente, de alrededor de 2% en peso a alrededor de 10% en peso de desintegrante, y de alrededor de 0,25% en peso a alrededor de 10% en peso de lubricante.

Las mezclas de comprimido se pueden comprimir directamente o por medio de un rodillo para formar comprimidos. Las mezclas o porciones de mezclas de comprimido se pueden alternativamente granular en seco, en húmedo o en masa fundida, solidificar en masa fundida, o extruir antes de la formación de los comprimidos. La formulación final puede comprender una o más capas y puede estar revestida o sin revestir; puede estar incluso encapsulada.

La formulación de comprimidos se discute en "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", por H. Lieberman and L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-8918-X).

5 Las formulaciones sólidas para administración oral se pueden formular para que sean de desprendimiento inmediato y/o modificado. Las formulaciones de desprendimiento modificado incluyen desprendimiento retrasado, sostenido, pulsado, controlado, dirigido y programado.

10 Las formulaciones de desprendimiento modificado apropiadas para los propósitos de la invención se describen en la patente de EE.UU No. 6.106.864. Los detalles de otras tecnologías de desprendimiento apropiadas tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y revestidas se encuentran en Verma et al., Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001). El uso de goma de mascar para conseguir desprendimiento controlado se describe en el documento WO 00/35298.

15 Los compuestos de la invención se pueden administrar también directamente en el torrente sanguíneo, en el músculo, o en un órgano interno. Los medios apropiados para la administración parenteral incluyen la intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Los dispositivos apropiados para la administración parenteral incluyen inyectores de aguja (que incluyen microaguja), inyectores libres de aguja y técnicas de infusión. Un ejemplo de una inyección libre de aguja es Powderject™.

25 Las formulaciones parenterales son típicamente disoluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes tampón (preferentemente, a un pH de 3 a 9), pero para algunas aplicaciones, se pueden formular más apropiadamente en forma de una disolución no acuosa estéril o en forma seca en polvo para ser usada junto con un vehículo apropiado tal como agua estéril libre de pirógenos.

30 La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, por liofilización, se puede conseguir fácilmente usando técnicas farmacéuticas estándar bien conocidas por los expertos en la técnica.

35 La solubilidad del voriconazol y el antifúngico inhibidor de la CYP2C19 usados en la preparación de disoluciones parenterales se puede incrementar por el uso de técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de agentes que mejoran la solubilidad. Las formulaciones para uso en la administración de inyección

libre de aguja comprenden un compuesto de la invención en forma de polvo junto con un vehículo apropiado tal como agua estéril libre de pirógenos. Por ejemplo, la solubilidad acuosa del voriconazol se puede incrementar formulándolo con uno o más poloxámeros como se describe en la solicitud de patente del Reino Unido No. 0327390.1 (incorporada aquí como referencia). Alternativamente, la solubilidad acuosa del voriconazol se puede incrementar formulándolo con una sulfobutil-éter-ciclodextrina tales como las descritas en los documentos WO 91/11172 y WO 94/02518 (incorporados aquí como referencia). Una formulación de voriconazol con una sulfobutil-éter-ciclodextrina se describe en el documento WO 98/58667 (incorporado aquí como referencia)

Las formulaciones para administración parenteral se pueden formular para que sean de desprendimiento inmediato y/o modificado/controlado. Las formulaciones de desprendimiento controlado/modificado incluyen las de desprendimiento retrasado, sostenido, pulsado, controlado, dirigido y programado. De este modo los compuestos de la invención se pueden formular en forma de sólido, semisólido, o líquido tixotrópico para la administración como recipiente implantado que proporciona el desprendimiento modificado del compuesto activo. Los ejemplos de tales formulaciones incluyen stents revestidos de fármaco y microesferas de PGLA.

Los compuestos de la invención se pueden administrar también tópicamente a la piel o mucosa, esto es, dérmica o transdérmicamente. Las formulaciones típicas para este propósito incluyen geles, hidrogeles, lociones, disoluciones, cremas, pomadas, polvos para espolvorear, apósitos, espumas, películas, parches para la piel, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También se pueden usar liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, petrolato líquido, petrolato blanco, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Se pueden incorporar mejoradores de la penetración – véase, por ejemplo, J. Pharm. Sci. 88 (10), 955-958 por Finnin y Morgan (Octubre de 1999). La administración tópica se puede conseguir también usando un parche, tal como un parche transdérmico iontoforético.

Otros medios de administración tópica incluyen el suministro por electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microaguja o libre de aguja (por ejemplo, Powderject™, Bioject™).

Las formulaciones para administración tópica se pueden formular para que sean de desprendimiento inmediato y/o modificado/controlado. Las formulaciones de desprendimiento controlado/modificado incluyen las de desprendimiento retrasado, sostenido, pulsado, controlado, dirigido y programado.

Está dentro del alcance de la presente invención que las composiciones que contienen voriconazol y el antifúngico inhibidor de la CYP2C19 se pueden combinar convenientemente en la forma de un kit apropiado para la coadministración de las composiciones.

5 De este modo el kit de la invención comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, por lo menos una de las cuales contiene voriconazol y otra contiene el antifúngico inhibidor de la CYP2C19, y medios para retener separadamente dichas composiciones, tales como un recipiente, botella dividida, o envase de láminas dividido. Un ejemplo de tal kit es el familiar envase blister usado
10 para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.

El kit de la invención es particularmente apropiado para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas a diferentes intervalos de dosificación, o para titular las composiciones separadas entre sí. Para facilitar el cumplimiento, el kit típicamente
15 comprende instrucciones para la administración y puede estar provisto de una llamada ayuda de memoria.

Ejemplos

Ejemplo 1

Inhibición de la actividad del citocromo P450 en microsomas de hígado humano por fluconazol
20

Los datos en la Tabla 1 a continuación se determinaron según el método descrito en Meier et al. (1985) Anal. Biochem. 151, 288-291, y en Funa e Imaoka (1987) Blochem. Blophys. Acta. 926, 349-358.

TABLA 1

25

Citocromo P450	IC ₅₀ (μM)
CYP2C19 (S-mefenitoina 4-hidroxilasa)	47
CYP3A4 (Testosterona 6 beta-hidroxilasa)	214

Como se demuestra por los datos anteriores, el fluconazol exhibe inhibición selectiva de la enzima CYP2C19 por encima de la CYP3A4.

Ejemplo 2

Metabolismo in vitro de voriconazol en microsomas de hígado humano y rCYP2C19 y rCYP3A4: Selectividad de la Inhibición de la enzima por fluconazol
30

Se usó la siguiente mezcla de incubación (concentraciones finales) para todos los ensayos descritos en este estudio; tampón de fosfato de potasio 50 mM (pH 7,4), MgCl₂ 5 mM, ácido isocítrico 5 mM, ácido isocítrico deshidrogenasa 1 U/ml. Los equivalentes de reducción requeridos para el metabolismo de P450 fueron proporcionados por el NADPH, que se regeneró usando ácido isocítrico/ácido isocítrico deshidrogenasa.

Estudios temporales

Se realizaron incubaciones en las siguientes preparaciones de microsoma de hígado humano; lote de control HL-MIX-101 (preparado de una mezcla de 60 donantes); dos donantes de genotipo de metabolizadores pobres de la CYP2C19 (HH-92, HH-112 y un metabolizador extenso de la CYP2C19 con alta actividad de la CYP2C19 (HH-100). Las actividades relativas de la CYP2C19 y la CYP3A4 se muestran en la Tabla 2 a continuación:

TABLA 2

Características del microsoma de hígado humano

	Genotipo CYP2C19	Proteína (mg/ml)	P450 total (pmol/ml)	Actividad de la CYP3A4 (nmol/min/mg de proteína)	Actividad de la CYP2C19 (nmol/min/mg de proteína)
HL-MIX-101	Mezcla	20,4	16	5,2	0,050
HH-92	PM	17,6	14	8,2	0,004
HH-112	PM	20,9	9	1,6	0,0012
HH-100	EM	18,7	7	3,8	0,18

(PM = metabolizador pobre; EM = metabolizador extenso).

Se realizaron incubaciones adicionales con microsomas preparados de células de insectos transfectadas con CYP2C19 y CYP3A4 recombinantes (supersomas BDGENTEST® y baculosomas Panvera, respectivamente).

Se requirieron una serie de estudios preliminares para asegurar que la formación de un metabolito de N-óxido era lineal durante el periodo de incubación usando la mezcla de reacción anteriormente mencionada. Aquí, los microsomas de hígado humano (1 mg/ml) se pre-incubaron en presencia del sustrato voriconazol (concentración final 25 µM) previamente a la adición del NADPH. Nota para los estudios que usan rCYP2C19 y rCYP3A4, las pre-incubaciones se realizaron con

NADPH y la reacción se inició por la adición del sustrato voriconazol. Se recogieron alícuotas (1 ml) de la mezcla de reacción durante un tiempo (0-60 min) y se añadieron a 4 ml de diclorometano que contiene 50 µl de estándar interno (2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-pirimidinil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-butanol; 15 µg/ml). Las muestras se mezclaron por rotación durante 10 minutos, y a continuación se centrifugaron a 3000 rpm durante 5 min (4°C). Se retiraron y desecharon las capas acuosas superiores. La capa orgánica inferior se evaporó hasta sequedad a 37°C en una corriente de N₂. Las muestras se reconstituyeron subsecuentemente en 100 µl de fase móvil A (véase a continuación) y se inyectaron 25 µl en el HPLC.

Las muestras se analizaron en un UV-HPLC Agilent Serie 1100. La separación cromatográfica se realizó usando una columna Hichrom 100-5C18 (150x4,6 mm) con un caudal de 1 ml/min con la λ de UV a 254 nm. Las fases móviles usadas fueron: (A) fosfato de amonio 0,1M en H₂O:MeOH 70:30, (pH ajustado a 7,0, previamente a la adición de MeOH) y (B) MeOH, usando el siguiente gradiente; 0-2 min (0% B); 2-20 (0-100% B), 20-23 (100% B), 23.1 (0% B). La columna se dejó reequilibrar durante 7 minutos previamente a la siguiente inyección. Los tiempos de retención típicos fueron 7,9 min para el fluconazol; 11,7 min para el metabolito de N-óxido; 13,1 min para el estándar interno y 14,5 min para el voriconazol.

Se investigó el potencial inhibidor del fluconazol frente a la N-oxidación del voriconazol en microsoma de hígado humano y preparaciones de rCYP2C19 y rCYP3A4. Las concentraciones finales de fluconazol estudiado fueron 0, 0,1, 1, 10, 100 y 1000 µM.

Se incubaron microsomas de hígado humano a 1 mg/ml durante 60 min, rCYP2C19 a 10 pmol de CYP/ml durante 60 min y rCYP3A4 a 100 pmol de CYP/ml durante 20 min. Para cada matriz, se precalentaron alícuotas (4 ml) de la mezcla de reacción a 37°C en un baño de agua seguido de la adición de 200 µl de NADPH (20 mM) y 40 µl de las respectivas disoluciones de fluconazol (0-100 mM). Las reacciones se iniciaron por la adición de 50 µl de voriconazol (2 mM). Al final del tiempo de incubación se recogieron alícuotas (n=3) de cada mezcla de incubación y se añadieron a tubos que contiene 4 ml de diclorometano y 50 µl de estándar interno (2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-pirimidinil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-butanol; 15 µg/ml). Los procedimientos de extracción y análisis siguieron a los descritos anteriormente.

A las concentraciones citadas, la formación del metabolito de N-óxido era lineal hasta 60 min en preparaciones de microsomas de hígado humano y rCYP2C19. En rCYP3A4 la linealidad se midió hasta 20 min.

Se estudió el potencial inhibidor (IC_{50}) del fluconazol contra el metabolismo del voriconazol hasta su metabolito de N-óxido en una mezcla de microsomas de hígado humano (HL-MIX-101) así como en donantes individuales de genotipo de metabolizadores de la CYP2C19 pobres (HH-92 y HH-112) o extensos (HH-100).
5 Además los PM's de la CYP2C19 se subdividieron en los que tenían capacidades metabólicas de la CYP3A4 altas y bajas. Para definir mejor la selectividad del fluconazol para la inhibición del metabolismo del voriconazol mediado por la CYP3A4 o CYP2C19, se investigaron también la rCYP3A4 o rCYP2C19. Los resultados se resumen en las Figuras 3-8 y se comparan en la Tabla 3.

10 **TABLA 3**
Determinación de la IC_{50} para fluconazol en microsomas de hígado humano (CYP2C19 PM&EM'S) y rCYP2C19 y rCYP3A4

	IC_{50} (μ M)
HL-MIX-101 (mezcla)	82
HH-92 (metabolizador pobre)	214
HH-112 (metabolizador pobre)	175
HH-100 (metabolizador extenso)	50
rCYP2C19	29
rCYP3A4	106

15 En los microsomas de hígado humano de metabolizador pobre de CYP2C19 el fluconazol es un inhibidor débil de la N-oxidación del voriconazol (IC_{50} ~ 175 μ M y 214 μ M). Se observaron inhibiciones más potentes en los microsomas de metabolizador extenso de la CYP2C19 (IC_{50} ~50 μ M). Los experimentos que usan rCYP2C19 y
20 rCYP3A4 demuestran que el fluconazol es un inhibidor más potente de la N-oxidación mediada por la CYP2C19 (IC_{50} ~ 29 μ M) comparado con la CYP3A4 (IC_{50} ~ 106 μ M).

El hallazgo global de estos experimentos subraya una selectividad de 3-4 veces para el fluconazol para la N-oxidación de voriconazol mediada por la CYP2C19 por encima de la N-oxidación mediada por la CYP3A4.

Ejemplo 3

25 **Ensayos clínicos**

Se realizó un estudio para investigar el efecto del fluconazol co-administrado sobre la farmacocinética en estado estacionario del voriconazol en sujetos macho sanos y para verificar la seguridad y tolerancia del fluconazol y voriconazol co-

administrados. Se reclutaron 10 sujetos macho sanos de edades 21-55 para asegurar que por lo menos 8 sujetos completaran el estudio, incluyendo dos metabolizadores pobres de la CYP2C19. Los dos tratamientos fueron:

5 1. una dosis de carga oral dos veces al día de 400 mg de voriconazol el día 1, seguida de dosis orales dos veces al día de 200 mg los días 2-3 y una única dosis oral de 200 mg la mañana del día 4.

2. una dosis de carga oral dos veces al día de 400 mg de voriconazol el Día 1, seguida de dosis orales dos veces al día de 200 mg los Días 2-3 y una única dosis oral de 200 mg la mañana del Día 4, más una única dosis oral de 400 mg de fluconazol junto con
10 la dosis matutina de voriconazol el Día 1, y dosis únicas orales de 200 mg de fluconazol una vez al día la mañana de los Días 2-5.

A los sujetos se les asignó al azar para recibir tratamiento en la secuencia de voriconazol seguido de voriconazol más fluconazol, o en la secuencia de voriconazol más fluconazol seguido de voriconazol.

15 Se tomaron muestras de sangre los Días 4, 5 y 6 de cada periodo de tratamiento para proporcionar concentraciones en plasma de voriconazol para el cálculo de los parámetros farmacocinéticos C_{max} , T_{max} , AUC_T , y AUC_0 y AUC para el Día 4 de cada periodo de tratamiento. Para los sujetos clasificados como metabolizadores extensos de la CYP2C19, estos parámetros se usaron luego para
20 comparar el voriconazol solo frente a voriconazol más fluconazol. Los mismos parámetros para los sujetos clasificados como metabolizadores pobres de la CYP2C19 se usaron también para la comparación con los datos de los metabolizadores extensos.

Los resultados se muestran en las Figuras 9 y 10 (metabolizadores pobres) y
25 11 y 12 (metabolizadores extensos). Las Figuras 9 y 10 muestran claramente que el fluconazol tiene poco o ningún efecto en la farmacocinética del voriconazol en los metabolizadores pobres.

Sin embargo, las Figuras 11 y 12 muestran el efecto de 200 mg de fluconazol una vez al día sobre la dosis estándar de voriconazol de 200 mg dos veces al día en
30 un metabolizador extenso. Se debe advertir que 24 horas después de la última dosis los niveles de voriconazol se mantienen a >2000 ng/ml que se considera que está por encima de la concentración en plasma requerida para su eficacia. Además, la semivida del voriconazol en los metabolizadores extensos se incrementa a >18 horas.

Esto muestra que la co-administración de voriconazol con fluconazol da como
35 resultado el aclaramiento reducido de voriconazol del cuerpo de un metabolizador

extenso. Esto permite que el voriconazol esté presente en concentraciones en plasma suficientes a lo largo del día de modo que pueda conseguir un efecto terapéutico en un metabolizador extenso cuando se administra una vez al día.

Además, los datos indican que por la co-administración de voriconazol con fluconazol, se pueden conseguir niveles en plasma de voriconazol con dosis más reducidas de voriconazol - se puede prever una reducción de un factor de dos para la dosificación una vez al día y de cuatro para la dosificación dos veces al día. Además, los datos indican que se puede conseguir una variabilidad significativamente reducida en la población de pacientes.

Los datos muestran que los niveles en plasma terapéuticos de voriconazol se pueden conseguir con dosis más reducidas de voriconazol. Esto puede permitir que los metabolizadores pobres o los metabolizadores extensos heterocigóticos reduzcan las dosis de voriconazol administrado y los niveles en sangre en un factor de 2 a 4. La exposición sistémica más baja conseguida puede a su vez minimizar cualquier efecto secundario indeseable.

REIVINDICACIONES

1. Una combinación terapéutica que comprende voriconazol y un antifúngico inhibidor de la CYP2C19, en la que el voriconazol está presente en una cantidad de alrededor de 5 a alrededor de 600 mg y el antifúngico inhibidor de la CYP2C19 está presente en una cantidad de alrededor de 5 a alrededor de 500 mg.
5
2. Una combinación según la reivindicación 1, en la que el voriconazol está presente en una cantidad de alrededor de 20 a alrededor de 300 mg y el antifúngico inhibidor de la CYP2C19 está presente en una cantidad de alrededor de 50 a alrededor de 200 mg.
- 10 3. Una combinación según la reivindicación 1, en la que el voriconazol está presente en una cantidad de alrededor de 25 a alrededor de 250 mg y el antifúngico inhibidor de la CYP2C19 está presente en una cantidad de alrededor de 75 a alrededor de 125 mg.
- 15 4. Una combinación terapéutica que comprende voriconazol y un antifúngico inhibidor de la CYP2C19, en la que el voriconazol y el antifúngico inhibidor de la CYP2C19 están presentes en una relación en peso de alrededor de 1:4 a alrededor de 6:1.
- 20 5. Una combinación según la reivindicación 4, en la que el voriconazol y el antifúngico inhibidor de la CYP2C19 están presentes en una relación en peso de alrededor de 1:2 a alrededor de 3:1.
6. Una combinación según la reivindicación 4, en la que el voriconazol y el antifúngico inhibidor de la CYP2C19 están presentes en una relación en peso de alrededor de 3:2 a alrededor de 5:2.
- 25 7. Una combinación según cualquier reivindicación precedente, en la que el antifúngico inhibidor de la CYP2C19 es fluconazol.
8. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de voriconazol y un antifúngico inhibidor de la CYP2C19, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 30 9. Una composición según la reivindicación 8, en la que el antifúngico inhibidor de la CYP2C19 es fluconazol y el voriconazol y fluconazol están presentes en las cantidades dadas en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o en las relaciones dadas en una cualquiera de las relaciones de las reivindicaciones 4 a 6.
- 35 10. Un kit que comprende una pluralidad de recipientes separados, en el que por lo menos un recipiente contiene voriconazol y por lo menos un recipiente diferente contiene un antifúngico inhibidor de la CYP2C19.

11. Un kit según la reivindicación 10, en el que el antifúngico inhibidor de la CYP2C19 es fluconazol y el voriconazol y fluconazol están presentes en las cantidades dadas en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o en las relaciones dadas en una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6.

5 12. Una forma de dosificación unitaria que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de voriconazol y una cantidad terapéuticamente efectiva de un antifúngico inhibidor de la CYP2C19.

10 13. Una forma de dosificación unitaria según la reivindicación 12, en la que el antifúngico inhibidor de la CYP2C19 es fluconazol y el voriconazol y fluconazol están presentes en las cantidades dadas en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o en las relaciones dadas en una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6.

15 14. El uso de una combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, una composición según la reivindicación 8 o la reivindicación 9, un kit según la reivindicación 10 o la reivindicación 11 o una forma de dosificación unitaria según la reivindicación 12 o la reivindicación 13 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección fúngica en un mamífero.

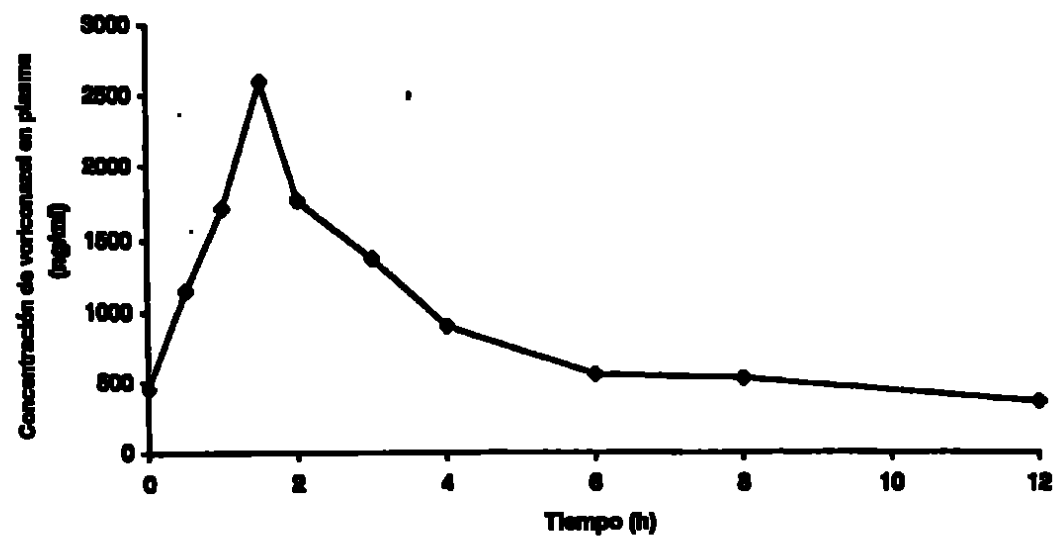
20 15. Un método para tratar una infección fúngica en un mamífero, que comprende administrar a un mamífero que necesite tal tratamiento una cantidad efectiva de una combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, una composición según la reivindicación 8 o la reivindicación 9, un kit según la reivindicación 10 o la reivindicación 11 o una forma de dosificación unitaria según la reivindicación 12 o la reivindicación 13.

RESUMEN

La invención proporciona una combinación terapéutica que comprende voriconazol y un antifúngico inhibidor de la CYP2C19 en cantidades y relaciones en peso específicas. También se proporcionan composiciones farmacéuticas, formas de dosificación unitaria y kits que comprenden voriconazol y un antifúngico inhibidor de la CYP2C19, y su uso en el tratamiento de infecciones fúngicas.

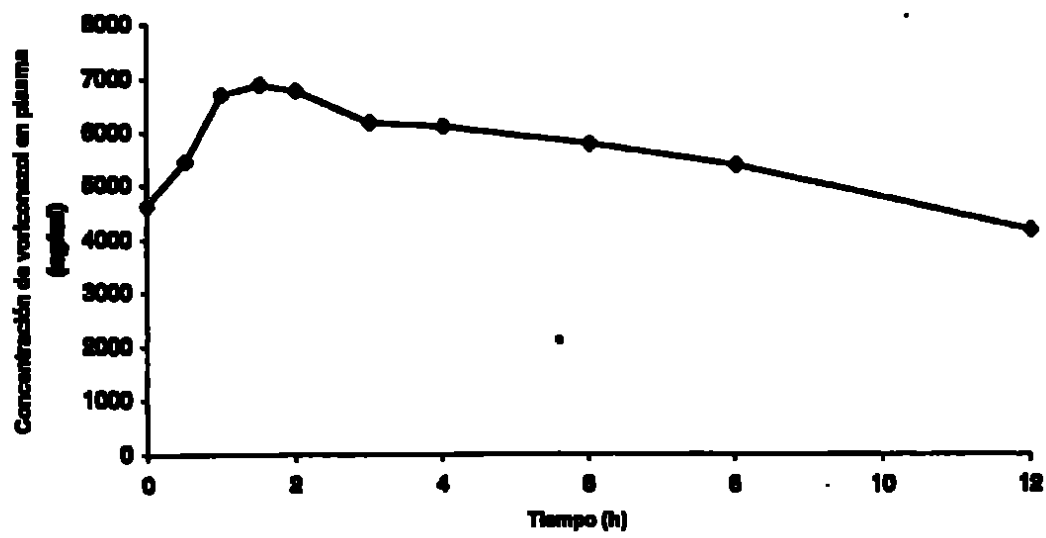
7

Figura 1. Perfil farmacocinético en estado estacionario de un metabolizador extenso de voriconazol administrado solo durante 10 días.



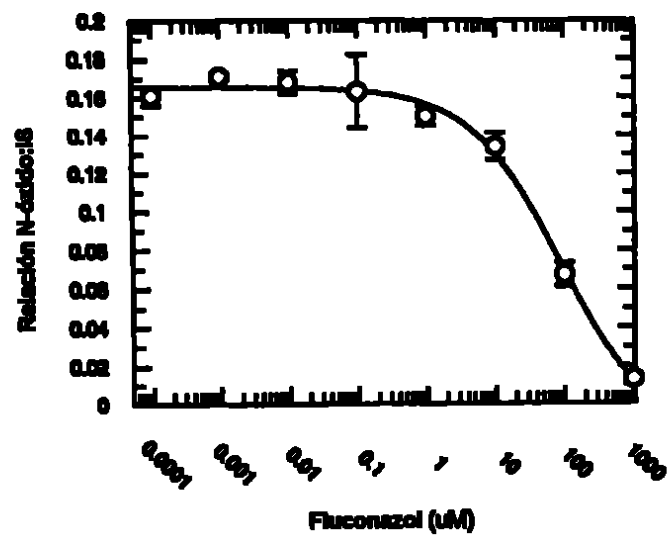
5

Figura 2. Perfil farmacocinético en estado estacionario de un metabolizador pobre de voriconazol administrado solo durante 10 días



10

Figura 3. Efecto del fluconazol en la formación del metabolito de N-óxido en HL-MIX 101 (mezcla de control) (cada valor es la media de n=3)
IS = estándar interno



5

Figura 4. Efecto del fluconazol en la formación del metabolito de N-óxido en HH-92 (metabilizador pobre de la CYP2C19) (cada valor es la media de n=3)

10

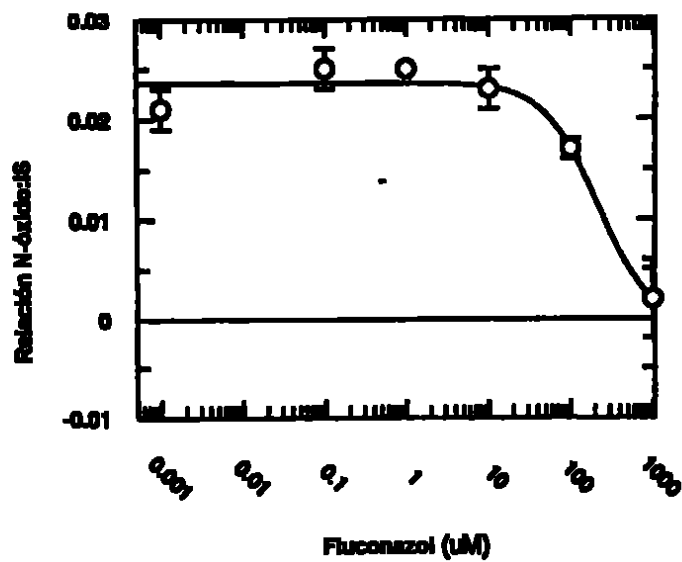
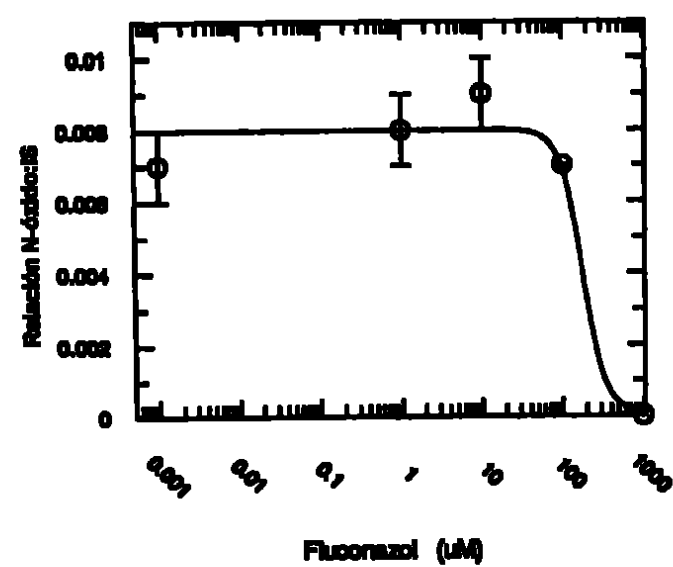


Figura 5. Efecto del fluconazol en la formación del metabolito de N-óxido en HH-112 (metabilizador pobre de la CYP2C19) (cada valor es la media de n=3)



5 Figura 6. Efecto del fluconazol en la formación del metabolito de N-óxido en HH-100 (metabilizador extenso de la CYP2C19) (cada valor es la media de n=3)

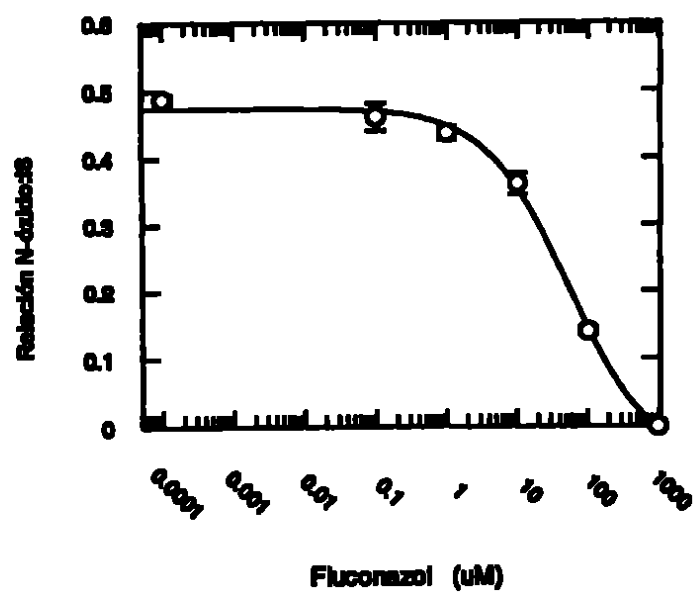
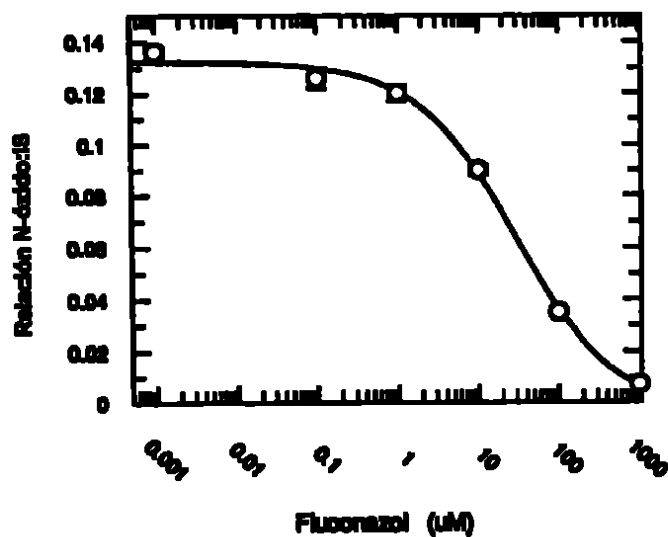
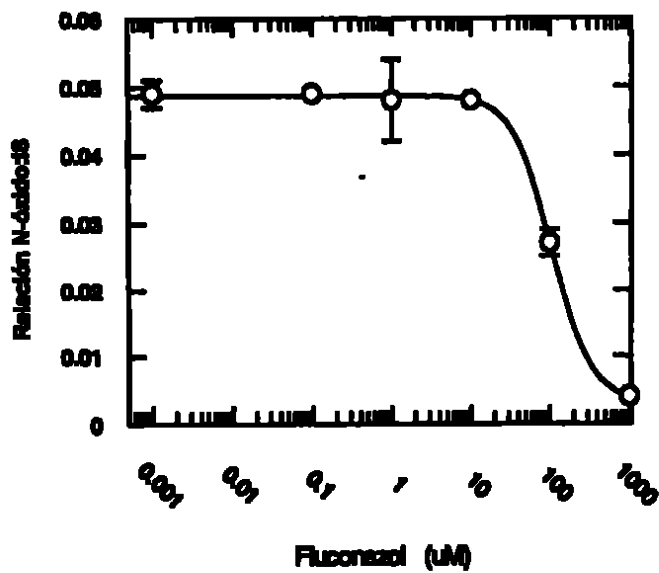


Figura 7. Efecto del fluconazol en la formación del metabolito de N-óxido en rCYP2C19 (cada valor es la media de n=3)

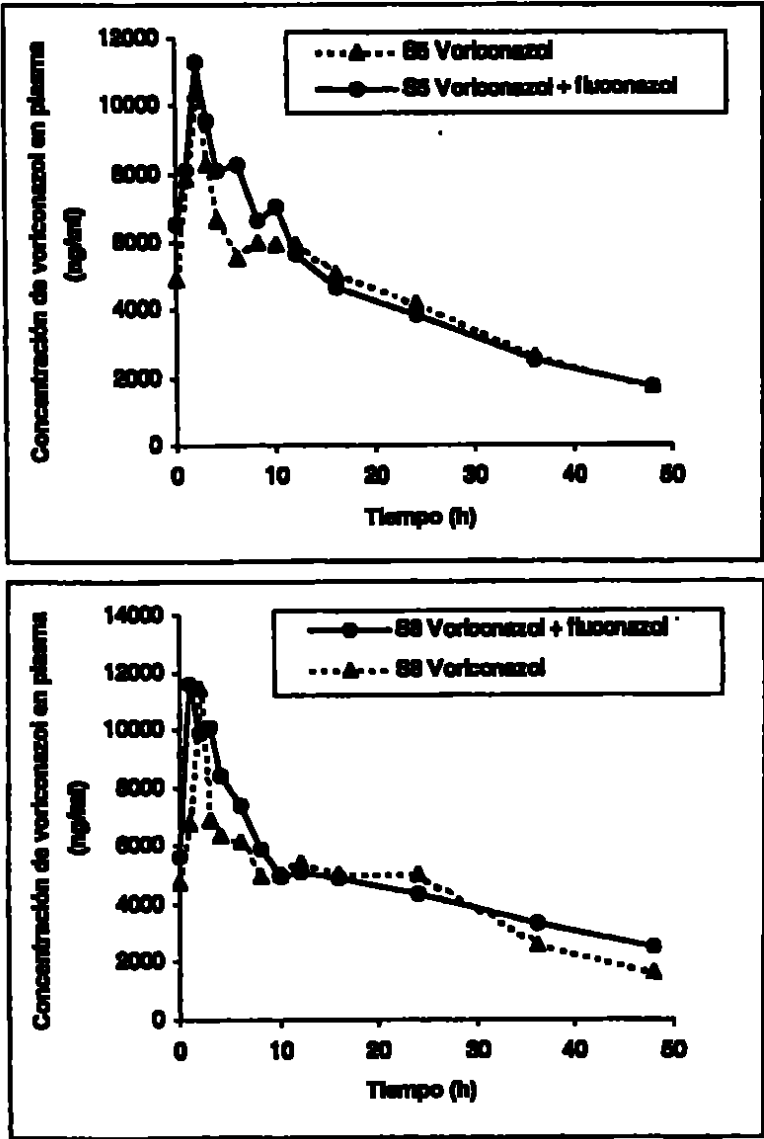


5

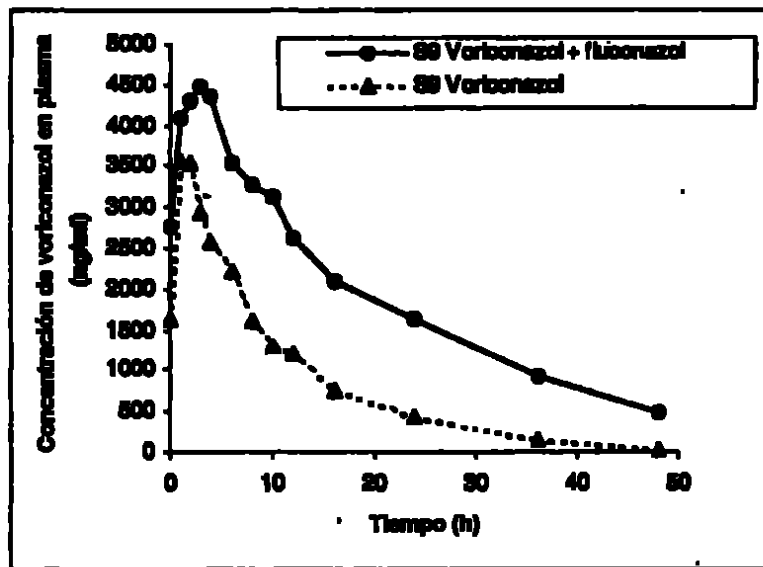
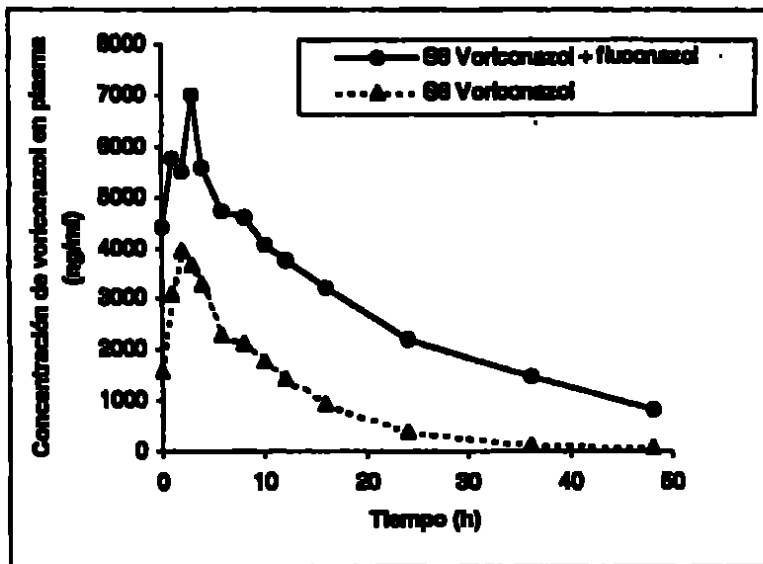
Figura 8. Efecto del fluconazol en la formación del metabolito de N-óxido en rCYP3A4 (cada valor es la media de n=3)



Figuras 9 y 10. Perfiles farmacocinéticos de dos metabolizadores pobres de voriconazol cuando se administra solo y junto con fluconazol.



Figuras 11 y 12. Perfiles farmacocinéticos de dos metabolizadores extensos de voriconazol cuando se administra solo y junto con fluconazol.



REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que 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 se 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 trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Fdo B
Firma Responsable

Fecha 28 JUL 6

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

04-09-06

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: PFIZER INC

Dirección: 235 East 42nd Street, New York, NY
10017 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: Delaware, Estados
Unidos de América.

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: MICHAEL JOHN HUMPHREY

Dirección: Ramsgate Road, Sandwich Kent, CT13 9NJ Reino Unido

Nacionalidad o Domicilio: Britanica

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/000098

Fecha Enero 13, 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/084671

Fecha Septiembre 15, 2005

6

Título (54) COMBINACION DE VORICONAZOL Y UN ANTIFÚNGICO INHIBIDOR
DE LA CYP2C19

Clasificación Internacional (51) A61K 31/4196, 31/506, A61P 31/00.

Prioridad		(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI	☒	GB	Febrero 4, 2004	0402491.5
		US	Febrero 17, 2004	60/545.663
NO	☐			

7

Comprobante de pago No.

06-56,523

Fecha

Julio 25, 2006

**EXTRACTO PARA PUBLICACION
SOLICITUD DE DISEÑO INDUSTRIAL**

(21) No.SOLICITUD:

(51) INT.CL:

(22) FECHA DE
PRESENTACIÓN:

(71) SOLICITANTE:

(30) PRIORIDAD:

(31) No.DE SOLICITUD:

(72) INVENTOR(ES):

(32) FECHA DE
PRESENTACIÓN:

(33) PAÍS:

(74) APODERADO:

(54) TÍTULO:

(57) FIGURAREPRESENTATIVA:

REIVINDICACIONES

1. Una combinación terapéutica que comprende voriconazol y un antifúngico inhibidor de la CYP2C19, en la que el voriconazol está presente en una cantidad de alrededor de 5 a alrededor de 600 mg y el antifúngico inhibidor de la CYP2C19 está presente en una cantidad de alrededor de 5 a alrededor de 500 mg.
- 5 2. Una combinación según la reivindicación 1, en la que el voriconazol está presente en una cantidad de alrededor de 20 a alrededor de 300 mg y el antifúngico inhibidor de la CYP2C19 está presente en una cantidad de alrededor de 50 a alrededor de 200 mg.
- 10 3. Una combinación según la reivindicación 1, en la que el voriconazol está presente en una cantidad de alrededor de 25 a alrededor de 250 mg y el antifúngico inhibidor de la CYP2C19 está presente en una cantidad de alrededor de 75 a alrededor de 125 mg.
- 15 4. Una combinación terapéutica que comprende voriconazol y un antifúngico inhibidor de la CYP2C19, en la que el voriconazol y el antifúngico inhibidor de la CYP2C19 están presentes en una relación en peso de alrededor de 1:4 a alrededor de 6:1.
- 20 5. Una combinación según la reivindicación 4, en la que el voriconazol y el antifúngico inhibidor de la CYP2C19 están presentes en una relación en peso de alrededor de 1:2 a alrededor de 3:1.
6. Una combinación según la reivindicación 4, en la que el voriconazol y el antifúngico inhibidor de la CYP2C19 están presentes en una relación en peso de alrededor de 3:2 a alrededor de 5:2.
- 25 7. Una combinación según cualquier reivindicación precedente, en la que el antifúngico inhibidor de la CYP2C19 es fluconazol.
8. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de voriconazol y un antifúngico inhibidor de la CYP2C19, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 30 9. Una composición según la reivindicación 8, en la que el antifúngico inhibidor de la CYP2C19 es fluconazol y el voriconazol y fluconazol están presentes en las cantidades dadas en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o en las relaciones dadas en una cualquiera de las relaciones de las reivindicaciones 4 a 6.
- 35 10. Un kit que comprende una pluralidad de recipientes separados, en el que por lo menos un recipiente contiene voriconazol y por lo menos un recipiente diferente contiene un antifúngico inhibidor de la CYP2C19.

**EXTRACTO PARA PUBLICACION
SOLICITUD DE DISEÑO INDUSTRIAL**

(21) No.SOLICITUD:

(51) INT.CL:

(22) FECHA DE
PRESENTACIÓN:

(71) SOLICITANTE:

(30) PRIORIDAD:

(31) No.DE SOLICITUD:

(72) INVENTOR(ES):

(32) FECHA DE
PRESENTACIÓN:

(33) PAÍS:

(74) APODERADO:

(54) TÍTULO:

(57) FIGURAREPRESENTATIVA:

STB

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER INC

REFERENCIA	Radicación No.	6 74307
	Solicitud internacional	IB2005/000098
	Fecha inicio fase nacional	04/09/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	10482

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:

1. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT. En caso de no tener copia y/o anexos del examen preliminar se debe anexar copia del formato PCT/IPEA/402, emitido por la autoridad competente.PCT.

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 Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMEN CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 15 SET. 2006
adpal