



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

06-120230

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: COMPOSICIONES FARMACEUTICAS INYECTALES DE POSACONAZOL
CON PARTICULAS ESTABILIZADAS

SOLICITANTE: SCHERING CORPORATION AG 1K 9/10, 31/496,
AG 1T 33/00, 31/10.

DIRECCIÓN: 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530.
E.U.A.

APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ 28 de Noviembre de 2006

SS

OLARTE RAISBECK



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad. 06-120230-00000-0000
Fec 2006-11-28 17 21 53 Dep 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTEYII
Eve 379 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION
Folios 196

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

28/12/06

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: SCHERING CORPORATION

Dirección: 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth,
New Jersey 07033-0530, E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE
Lugar de Constitución: ESTADOS UNIDOS DE
AMERICA

Teléfono: _____ **Fax:** _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: J. IAN RAISBECK

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 79.376.996

TP 135.799

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/018945

Fecha Mayo 27, 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/117831

Fecha Diciembre 15, 2005

6

Título (54) COMPOSICIONES FARMACEUTICAS INYECTALES DE POSACONAZOL CON
PARTICULAS ESTABILIZADAS.

Clasificación Internacional (51) A61K 9/10, 31/496, A61P 33/00, 31/10.

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Mayo 28, 2004

(31) Número de Solicitud

60/575.126

9

Comprobante de pago No. 06-91.059

Fecha

Noviembre 28, 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 Adjunto copia simple ver expediente No 06-057.472, Sustitución
- ☐ 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: J. IAN RAISBECK

FIRMA:

C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

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

LISTA DE INVENTORES PCT/US2005/018945

LEONORE WITCHEY-LAKSHMANAN

21 Boxwood Road, Piscataway

New Jersey 08854

Estados Unidos de América

Nacionalidad: Estadounidense

SYDNEY UGWU

4005 Stoney Island Avenue,

Gurnee, Illinois 60031,

Estados Unidos de América

Nacionalidad: Nigeria

VARDA SANDWEISS

109-33 71st Road, Apt. 10A

Forest Hills, New York 11375

Estados Unidos de América

Nacionalidad: Estadounidense

CATHERINE HARDALO

461 Western Avenue,

Morristown, New Jersey 07960

Estados Unidos de América

Nacionalidad: Estadounidense

ROBERTA S. HARE

27 Kalson Road,

Gillette, New Jersey 07933

Estados Unidos de América

Nacionalidad: Estadounidense

GOPAL KRISHNA

58 Timber Ridge Road,

North Brunswick, New Jersey 08902,

Estados Unidos de América

Nacionalidad: Estadounidense

ZAIQI WANG

274 McKinley Avenue, Edison,

New Jersey 08820

Estados Unidos de América

Nacionalidad: Estadounidense

MARCO TAGLIETTI

62 Glen Eagle Drive,

Watchung, New Jersey 07069

Estados Unidos de América

Nacionalidad: Estadounidense

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-120230- -00000-0000
Feb 2006-11-28 17 21 53 Dep 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTEIYII
Eve 379 FASENACIONALI
Act411 PRESENTACION Folios 195

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 91,059
FECHA : NOVIEMBRE 28 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	56710009	27/11/2006	3,704,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRANITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

SCH: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Ref.: NUEVA SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION
SOLICITANTE: SCHERING CORPORATION

SUSTITUCIÓN DE PODER

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad de la referencia, respetuosamente me permito manifestar que **SUSTITUYO** el poder a mi conferido por la mencionada sociedad, en el doctor J. IAN RAISBECK LLINAS, mayor de edad, domiciliado en Bogotá D.C., identificado con la Cédula de Ciudadanía No. 79.376.996 de Bogotá y portador de la Tarjeta Profesional No. 135.799 del Consejo Superior de la Judicatura, para que sea él quien en adelante asuma el trámite de la presente acción.

El apoderado sustituto conserva las mismas facultades del principal.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295 del C. S. de la J.

DILIGENCIA DE PRESENTACION PERSONAL Y
RECONOCIMIENTO DE CONTENIDO Y FIRMA.

NOTARIA EL ANTERIOR ESCRITO DIRIGIDO A

27

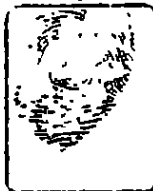
FUE PRESENTADO PERSONALMENTE ANTE
EL SUSCRITO NOTARIO VEINTISIETE DE
BOGOTÁ D.C.

CON C.C.

Y ADEMÁS DECLARO QUE EL CONTENIDO DEL ANTERIOR
DOCUMENTO ES CIERTO Y QUE LA FIRMA QUE LO
AUTORIZA FUE PUESTA POR EL

DECLARANTE:





Hoy

04 SEP 2005

PUELLA

FERNANDO ROJAS SARMIENTO

NOTARIO VEINTISIETE (E.)
REPUBLICA DE COLOMBIA



APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
SCHERING CORPORATION

APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América
- Este documento Público
2. ha sido firmado por Marguerite La Corte
3. Quien ejerce funciones de Notario público de Nueva Jersey
4. Lleva el sello de Marguerite La Corte Notario

CERTIFICADO

5. En Trenton, Nueva Jersey
6. El 29 de agosto 2003
7. Por John E. McCormac Contador Publico- Tesorero de Nueva Jersey
8. No. A 180345
9. Gran Sello del Estado de Nueva Jersey
10. Firma legible de John M.

PODER DE REPRESENTACIÓN

Bilingüe inglés- español otorgado en Kenilworth, Nueva Jersey, Estados Unidos, el 7 de agosto de 2003 y firmado por Edward H. Mazer - Director Juridico senior.

CERTIFICADO NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, fechado el 7 de agosto, 2003 certificando las funciones de Edward H. Mazer - Director Jurídico senior, de Schering Corporation.

Las certificaciones anteriores se basan en el Poder de representación fechado el 4 noviembre de 2002.

Sello: Marguerite La Corte- Notario público,
Estado de Nueva Jersey
Su comisión vence el 7 de octubre de 2003.
Sello en alto relieve del Notario Público

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo, para confrontación. Bogotá 5 septiembre, 2003.

Marlén Neira Castro
MARLEN NEIRA CASTRO
Intérprete e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

2

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 29TH DAY OF AUGUST 2003
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A180345
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John E McCormac

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,
SCHERING CORPORATION

domiciled in
2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0532, U.S.A.

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or 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,

domiciliado en
por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o 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, desistir 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:



Edward H. Mazer, Senior Legal Director

Date/Fecha:

August 7, 2003

City/Country/Ciudad/Pais. Kenilworth, New Jersey, U.S.A.

OLARTERAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TOWER 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, **August 7, 2003**

The undersigned Notary Public certifies:

1. That **Edward H. Mazer**

of legal age and domiciled in

119 Greenwood Drive, Millburn, New Jersey 07041, U.S.A.

signed the foregoing document

2. That the grantor has executed the foregoing document as **Senior Legal Director of SCHERING CORPORATION**

3. That **SCHERING CORPORATION**

having its principal place of business located in

2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530, 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)

Power of Attorney, dated November 4, 2002.

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

mayor de edad y domiciliado

119 Greenwood Drive, Millburn, New Jersey 07041, U.S.A.

suscribió el documento que antecede

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

de

4. Que

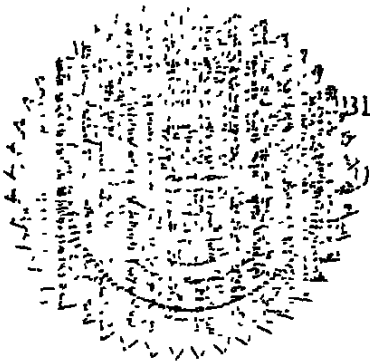
con sede principal ubicada en

2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530, U.S.A.

esta 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)



BLIC (Signature)

Marguerite La Corte

Marguerite La Corte

Notary Public of New Jersey

My Commission Expires October 7, 2003

**(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau**



(43) International Publication Date
15 December 2005 (15.12.2005)

PCT

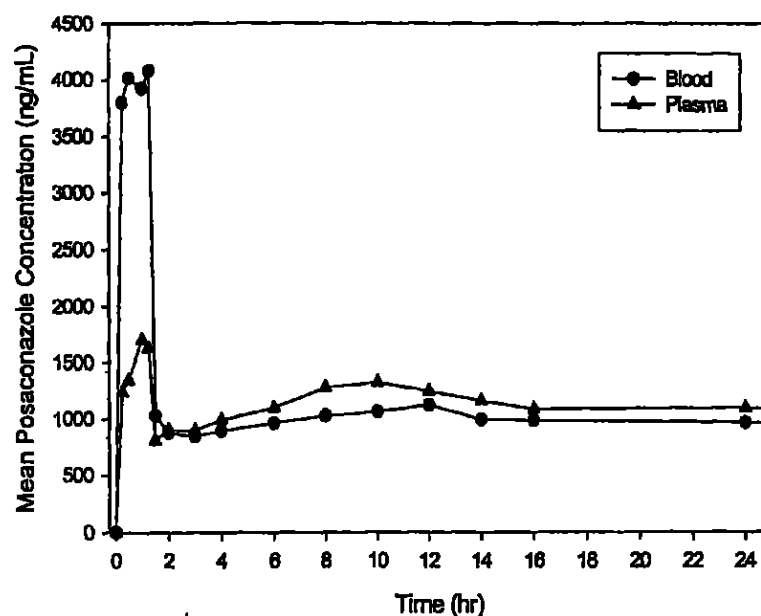
(10) International Publication Number
WO 2005/117831 A1

- (51) International Patent Classification⁷: **A61K 9/10**,
31/496, A61P 33/00, 31/10
- (21) International Application Number: **PCT/US2005/018945**
- (22) International Filing Date: **27 May 2005 (27 05 2005)**
- (25) Filing Language: **English**
- (26) Publication Language: **English**
- (30) Priority Data:
60/575,126 **28 May 2004 (28 05 2004)** **US**
- (71) Applicant (for all designated States except US): **SCHERING CORPORATION [US/US]**, 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530 (US)
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): **WITCHEY-LAKSHMANAN, Leonore [US/US]**, 21 Boxwood Road,
- Piscataway, New Jersey 08854 (US) **UGUWU, Sydney [NG/US]**, 4005 Stoney Island Avenue, Gurnee, Illinois 60031 (US) **SANDWEISS, Varda [US/US]**, 109-33 71st Road, Apt 10A, Forest Hills, New York 11375 (US) **HARDALO, Catherine [US/US]**, 461 Western Avenue, Morristown, New Jersey 07960 (US). **HARE, Roberta, S. [US/US]**, 27 Kalson Road, Gillette, New Jersey 07933 (US) **KRISHNA, Gopal [US/US]**, 58 Timber Ridge Road, North Brunswick, New Jersey 08902 (US) **WANG, Zaiqi [US/US]**, 274 McKinley Avenue, Edison, New Jersey 08820 (US) **TAGLIETTI, Marco [US/US]**, 62 Glen Eagle Drive, Watchung, New Jersey 07069 (US)
- (74) Agent: **REINHARDT, Gerard, E.**, Schenck-Plough Corporation, 2000 Galloping Hill Road, Patent Dept. K-6-1 1990, Kenilworth, New Jersey 07033-0530 (US).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): **AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, BC, EE, EG, ES, FI, GE, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,**

[Continued on next page]

(54) Title: INJECTABLE PHARMACEUTICAL SUSPENSION COMPRISING POSACONAZOLE

Dose=600 mg



(57) Abstract: The present invention provides formulations useful for treating infections, in particular, formulations that include the active pharmaceutical ingredient posaconazole in an injectable suspension that is stable when subjected to terminal steam sterilization

SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Published:

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

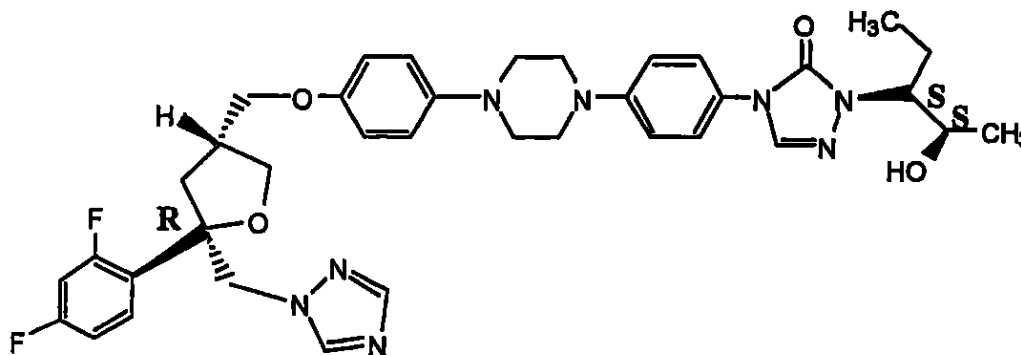
INJECTABLE PHARMACEUTICAL SUSPENSION COMPRISING POSACONAZOLE

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to formulations useful for treating infections. Specifically, these formulations include the active pharmaceutical ingredient posaconazole in an injectable suspension that is stable when subjected to terminal steam sterilization, and throughout the shelf life of the product.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Posaconazole, an anti-fungal agent, represented by the following chemical structural formula



is being developed as an oral suspension (40 mg/ml) under the trademark NOXAFIL® by Schering Corporation, Kenilworth, NJ. See, for example, U.S. Patent No. 5,703,079, 5,661,151, WO 02/80678 published October

17, 2002, and EP 1 372 394 published January 2, 2004. In addition, other formulations of posaconazole have been disclosed. A solid (capsule/tablet) of posaconazole is disclosed in U.S. Patent Nos. 5,972,381 and 5,834,472. Lastly, a topical form of posaconazole, *e.g.*, a lotion, cream, ointment, or "lacquer nail polish" is contemplated based on other similar formulations, *e.g.*, U.S. Patent No. 4,957,730 (PENLAC® available from Dermik®).

Certain aspects of stabilization of micronized particles in pharmaceutical compositions are addressed in the literature. For example, U.S. Patent No. 5,858,410 discloses pharmaceutical compositions containing particles of active agents of average diameter less than 5 microns, having been comminuted, without prior conversion into a melt, by using a piston-gap homogenizer. U.S. Patent Application No. 10/440,368 discloses the use of a phospholipid surface active agent to stabilize microparticles of solid fenofibrate in an orally administered pharmaceutical composition. U.S. Patent No. 5,091,188 discloses the use of phospholipids, to prevent coalescence of microcrystalline active agents in injectable pharmaceutical compositions. Examples of disclosed phospholipids include lecithin, phosphatidic acid, phosphatidyl ethanolamine, cholesterol, stearylamine, glycolipids and mono-glycerides.

None of the aforementioned references however, discloses an injectable suspension of posaconazole, that is stable when subjected to terminal

steam sterilization and throughout the shelf life of the product. There is a need for such a formulation as it is desirable to ensure the physical stability of the sterilized end product.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides formulations of posaconazole that are stable when subjected to terminal steam sterilization. These formulations are useful for the treatment of infections. In particular, an aqueous injectable suspension of posaconazole that is homogenously suspended in vehicle with the aid of a phospholipid. In addition a thermoprotectant agent is employed to reduce autoclave-induced particle size growth, as well as a buffer system to stabilize the phospholipid during autoclaving. The formulations provided remain stable after 20 minutes of autoclaving at 121°C and after subsequent storage at 4°C to 40°C for at least 6 months.

The present invention provides formulations comprising a suspension of posaconazole, stabilized by a phospholipid, in a mixture comprising a thermoprotectant, and a buffer system.

In some embodiments, the formulation has been sterilized by autoclaving or by irradiation.

In some embodiments, the buffer system comprises sodium phosphate, which may be provided as sodium phosphate monobasic monohydrate, sodium phosphate dibasic anhydrous, or the combination of the two.

In some embodiments, the buffer system comprises an organic buffer.

In some embodiments, the buffer system comprises at least one of histidine, citric acid, glycine, sodium citrate, ammonium sulfate, or acetic acid.

In some embodiments, the buffer system maintains a pH of about 3.0 to about 9.0.

In some embodiments, the buffer system maintains a pH of about 6.0 to about 8.0.

In some embodiments, the buffer system maintains a pH of about 6.4 to about 7.6.

In some embodiments, the phospholipid comprises a natural phospholipid.

In some embodiments, the phospholipid comprises a synthetic phospholipid.

In some embodiments, the phospholipid comprises a natural phospholipid and a synthetic phospholipid.

In some embodiments, the phospholipid comprises 1-palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (POPC).

In some embodiments, the thermoprotectant comprises trehalose.

In some embodiments, the phospholipid comprises 1-palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (POPC), the thermoprotectant comprises trehalose, and the buffer system comprises sodium phosphate monobasic monohydrate, sodium phosphate dibasic anhydrous, or the combination of sodium phosphate monobasic monohydrate and sodium phosphate dibasic anhydrous.

In some embodiments, the posaconazole has a particle size distribution whose median value is between about 1.0 and about 8.0 microns, with not more than about 3000 particles of 10 microns or greater size and not more than about 300 particles of 25 microns or greater size.

In some embodiments, the posaconazole has a particle size distribution whose median value is between about 1.0 and about 5.0 microns, with not more than about 3000 particles of 10 microns or greater size and not more than about 300 particles of 25 microns or greater size.

In some embodiments, the posaconazole has a particle size distribution whose median value is between about 1.2 and about 4.5 microns, with not more than about 3000 particles of 10 microns or greater size and not more than about 300 particles of 25 microns or greater size.

In some embodiments, the formulation has ingredients comprising:

<u>Ingredient</u>	<u>Concentration range</u>
Posaconazole	about 50 mg/ml
POPC	about 40 mg/ml
Sodium Phosphate, monobasic, monohydrate, USP	0.345 mg/ml
Sodium Phosphate, dibasic, anhydrous, USP	1.065
Trehalose	250 mg/ml
Water for Injection, USP q.s. ad	1 ml

In some embodiments, the formulation has ingredients comprising:

<u>Ingredient</u>	<u>Concentration range</u>
Posaconazole	about 1 to about 100 mg/ml
POPC	about 10 to about 60

	mg/ml
Sodium Phosphate,	about 0.01 to about 0.6
monobasic, monohydrate,	mg/ml
USP	
Sodium Phosphate, dibasic,	about 0.04 to about 1.5
anhydrous, USP	mg/ml
Trehalose	about 10 to about 300
	mg/ml
Water for Injection, USP q.s.	about 1 ml
ad	

In some embodiments, the formulation has ingredients comprising:

<u>Ingredient</u>	<u>Concentration range</u>
Posaconazole	about 40 to about 60
	mg/ml
POPC	about 20 to about 50
	mg/ml
Trehalose	about 100 to about 250
	mg/ml
Water for Injection, USP q.s.	about 1 ml
ad	

In some embodiments, the formulation has ingredients comprising:

<u>Ingredient</u>	<u>Concentration</u>
Posaconazole	50 mg/ml
POPC	40 mg/ml
Histidine	3 mg/ml
Citric acid monohydrate	0.24 mg/ml
Trehalose	250 mg/ml
Water q.s. ad	1 ml

at a pH of about 6.4.

In some embodiments, the formulation has ingredients further comprising an antioxidant.

In some embodiments, the antioxidant comprises propyl gallate at a concentration of about 0.02 to about 0.005 mg/ml.

In some embodiments, the antioxidant comprises butylated hydroxytoluene at a concentration of about 0.1 to about 0.02 mg/ml.

In some embodiments, the antioxidant comprises alpha-D-tocopherol at a concentration of about 0.5 to about 0.01 mg/ml.

In some embodiments, the formulation has ingredients comprising:

<u>Ingredient</u>	<u>Concentration</u>
Posaconazole	50 mg/ml
POPC	40 mg/ml
Histidine	3 mg/ml
Citric acid monohydrate	0.24 mg/ml
Propyl gallate	0.01 mg/ml
Butylated hydroxytoluene	0.05 mg/ml
Trehalose	250 mg/ml
Water q.s. ad	1 ml

at a pH of about 6.4.

In some embodiments, the formulation has ingredients comprising:

<u>Ingredient</u>	<u>Concentration</u>
Posaconazole	50 mg/ml
POPC	40 mg/ml
Histidine	3 mg/ml
Citric acid monohydrate	0.24 mg/ml
Alpha-D-tocopherol	0.05 mg/ml
Trehalose	250 mg/ml
Water q.s. ad	1 ml

at a pH of about 6.5.

In some embodiments, the formulation has a wt. ratio of phospholipid to posaconazole between about 60:1 and about 1:10.

20
21

In some embodiments, the formulation has a wt. ratio of phospholipid to posaconazole between about 1:1 and about 1:5.

In some embodiments, the formulation has a wt. ratio of phospholipid to posaconazole between about 1:1 and about 4:5.

In some embodiments, the formulation has a the wt. ratio of thermoprotectant to posaconazole between about 300:1 and about 1:10.

In some embodiments, the formulation has a wt. ratio of thermoprotectant to posaconazole between about 1:1 and about 6:1.

In some embodiments, the formulation has a wt. ratio of thermoprotectant to phospholipid between about 30:1 and about 1:6.

In some embodiments, the formulation has a wt. ratio of thermoprotectant to phospholipid between about 5:4 and about 30:4.

In some embodiments, the invention encompasses a method of treating or preventing an infection in an animal in need thereof which comprises administering to said animal an effective amount of the formulation. In some embodiments, the animal is a mammal, a bird, a fish, or a reptile.

In some embodiments, the animal is a mammal, including but not limited to a human.

In some embodiments, the infection is caused by a fungus or a parasite.

In some embodiments, the infection is selected from the group consisting of:

oropharyngeal or esophageal candidiasis;

refractory oropharyngeal and esophageal candidiasis;

invasive aspergillosis, candidiasis, fusariosis, scedosporiosis, infections due to dimorphic fungi, zygomycosis, and invasive infections due to rare molds and yeasts;

invasive mycoses in patients who are refractory to, or intolerant of, other therapies;

Candidiasis, invasive mould infections in patients who have undergone intensive chemotherapy and/or radiation therapy for hematologic malignancies, bone marrow or peripheral stem cell transplant conditioning regimens, and patients receiving combination immunosuppressive therapy for the treatment of acute or chronic graft-versus-host disease or prevention of solid organ transplantation;

Chagas disease; and,

Leishmaniasis.

In some embodiments, the invention encompasses a method wherein said formulation is administered intravenously.

In some embodiments, the invention encompasses a method wherein said formulation is administered intramuscularly, subcutaneously, ophthalmically, subconjunctivally, intraocularly, via anterior eye chamber injection, intravitreally, intraperitoneally, intrathecally, intracystically, intrapleurally, intranasally, topically, via wound irrigation, intradermally, intrabuccally, intra-abdominally, intra-articularly, intra-aurally, intrabronchially, intracapsularly, intrameningeally, intrapulmonarily, via inhalation, via endotracheal or endobronchial installation, via direct installation into pulmonary cavities, intraspinally, intrasynovially, intrathoracically, via thoracostomy irrigation, vaginally, epidurally, rectally, intracisternally, intravascularly, intraventricularly, intraosseously, via irrigation of infected bone, or via application as part of any admixture with cement for prosthetic devices.

In some embodiments, the formulation further comprises a second active ingredient selected from one or more of the group consisting of:

antifungals such as azoles; amphotericin B; deoxycholate amphotericin B; flucytosine; terbinafine; antibacterials; antivirals; steroids; nonsteroidal anti-inflammatory drugs ("NSAIDs"); chemotherapeutics; and anti-emetics.

In some embodiments, the invention encompasses a method further comprising administering a second active ingredient selected from one or more of the group consisting of: antifungals such as azoles; amphotericin B; deoxycholate amphotericin B; flucytosine; terbinafine; antibacterials; antivirals; steroids; nonsteroidal anti-inflammatory drugs ("NSAIDs"); chemotherapeutics; and, anti-emetics.

In some embodiments, the formulation is further characterized by providing a mean maximum plasma concentration (C_{max}) of posaconazole of at least about 467 ng/ml at steady state, and a mean plasma Area Under the Curve over 24 hours (AUC) value of posaconazole of at least about 9840 ng·hr/ml at steady state, when said formulation is infused over about 1 hour to deliver 100 mg of posaconazole, and repeated at an interval of about 24 hours.

In some embodiments, the formulation is further characterized by providing a mean maximum plasma concentration (C_{max}) of posaconazole of at least about 852 ng/ml at steady state, and a mean plasma Area Under the Curve over 24 hours (AUC) value of posaconazole of at least about 24,600 ng·hr/ml at steady state, when said formulation is infused over about 1 hour to deliver 200 mg of posaconazole, and repeated at an interval of about 24 hours.

In some embodiments, the formulation is further characterized by providing, after administration of a dosage of about 100 mg of said posaconazole, at least one of: a mean plasma half-life in a range of about 14.9 to about 38.4 hours; and a mean plasma steady state volume of distribution of about 200-500 L.

In some embodiments, the formulation is further characterized by providing a mean maximum plasma concentration (C_{max}) of posaconazole of at least about 1480 ng/ml at steady state, and a mean plasma Area Under the Curve over 24 hours (AUC) value of posaconazole of at least about 24,600 ng·hr/ml at steady state, when said formulation is infused over about 1 hour to deliver at least 200 mg of posaconazole, and repeated at an interval of about 24 hours.

In some embodiments, the formulation is further characterized as providing, after administration of a dosage of about 200 mg of said posaconazole, at least one of: a mean plasma half-life of about 18.7 to about 35.5 hours; and a mean plasma steady state volume of distribution of about 200-500 L.

In some embodiments, the formulation is further characterized as providing, after administration of a dosage of about 400 mg of said posaconazole, at least one of: a mean plasma half-life of about 18.5 to

about 51.4 hours; and a mean plasma steady state volume of distribution of about 200-500 L.

In some embodiments, the formulation is further characterized as providing, after administration of a dosage of about 600 mg of said posaconazole, at least one of: a mean plasma half-life of about 27.2 to about 50.6 hours; and a mean plasma steady state volume of distribution of about 200-500 L.

In some embodiments, the formulation is further characterized as providing a mean posaconazole blood concentration profile substantially similar to that of Figure 1, when said formulation is infused over about 1 hour to deliver 25-600 mg of posaconazole.

In some embodiments, the formulation is further characterized as providing a mean posaconazole plasma concentration profile substantially similar to that of Figure 2, when said formulation is infused over about 1 hour to deliver 25-600 mg of posaconazole.

In some embodiments, the formulation is further characterized as providing a ratio of mean posaconazole blood $C_{\max}$ to mean posaconazole plasma $C_{\max}$ of between about 1.5 and about 3.8, when a single dose of said formulation is infused over about 1 hour to deliver 25-600 mg of posaconazole.

In some embodiments, the formulation is further characterized as providing a ratio of mean posaconazole blood C_{max} to mean posaconazole plasma C_{max} of between about 2.1 and about 3.3, when a single dose of said formulation is infused over about 1 hour to deliver 25 mg of posaconazole.

In some embodiments, the formulation is further characterized as providing a ratio of mean posaconazole blood C_{max} to mean posaconazole plasma C_{max} of between about 1.9 and about 3.8, when a single dose of said formulation is infused over about 1 hour to deliver 50 mg of posaconazole.

In some embodiments, the formulation is further characterized as providing a mean posaconazole blood C_{max} to mean posaconazole plasma C_{max} of between about 2.2 and about 3.3, when a single dose of said formulation is infused over about 1 hour to deliver 100 mg of posaconazole.

In some embodiments, the formulation is further characterized as providing a ratio of mean posaconazole blood C_{max} to mean posaconazole plasma C_{max} of between about 1.5 and about 3.2, when a single dose of said formulation is infused over about 1 hour to deliver 200 mg of posaconazole.

In some embodiments, the formulation is further characterized as providing a ratio of mean posaconazole blood C_{max} to mean posaconazole plasma C_{max} of between about 1.7 and about 3.3, when a single dose of said formulation is infused over about 1 hour to deliver 400 mg of posaconazole.

In some embodiments, the formulation is further characterized as providing a ratio of mean posaconazole blood C_{max} to mean posaconazole plasma C_{max} of between about 1.9 and about 3.1, when a single dose of said formulation is infused over about 1 hour to deliver 600 mg of posaconazole.

In some embodiments, the formulation is further characterized as providing a ratio of mean posaconazole blood C_{max} to mean posaconazole plasma C_{max} of between about 1.2 and about 2.5, at steady state when said formulation is infused over about 1 hour to deliver 25-600 mg of posaconazole, and repeated on a 24-hour basis.

In some embodiments, the formulation is further characterized as providing a ratio of mean posaconazole blood C_{max} to mean posaconazole plasma C_{max} of between about 1.5 and about 2.3, at steady state when said formulation is infused over about 1 hour to deliver 25 mg of posaconazole, and repeated on a 24-hour basis.

In some embodiments, the formulation is further characterized as providing a ratio of mean posaconazole blood C_{max} to mean posaconazole plasma C_{max} of between about 1.5 and about 2.4, at steady state when said formulation is infused over about 1 hour to deliver 50 mg of posaconazole, and repeated on a 24-hour basis.

In some embodiments, the formulation is further characterized as providing a ratio of mean posaconazole blood C_{max} to mean posaconazole plasma C_{max} of between about 1.7 and about 2.5, at steady state when said formulation is infused over about 1 hour to deliver 100 mg of posaconazole, and repeated on a 24-hour basis.

In some embodiments, the formulation is further characterized as providing a ratio of mean posaconazole blood C_{max} to mean posaconazole plasma C_{max} of between about 1.2 and about 2.0, at steady state when said formulation is infused over about 1 hour to deliver 200 mg of posaconazole, and repeated on a 24-hour basis.

In some embodiments, the formulation is further characterized as providing a ratio of mean posaconazole blood C_{max} to mean posaconazole plasma C_{max} of between about 1.2 and about 2.2, at steady state when said formulation is infused over about 1 hour to deliver 400 mg of posaconazole, and repeated on a 24-hour basis.

In some embodiments, the formulation is further characterized as providing a ratio of mean posaconazole blood C_{max} to mean posaconazole plasma C_{max} of between about 1.3 and about 1.7, at steady state when said formulation is infused over about 1 hour to deliver 600 mg of posaconazole, and repeated on a 24-hour basis.

In some embodiments, the water in the formulation has been removed by lyophilization.

In some embodiments, the animal treated is human, while in other embodiments the animal treated is non-human.

In some embodiments, the formulation is one that is bioequivalent to a formulation disclosed herein.

In some embodiments, the method further comprises administering a bolus loading dose of said formulation and then administering an intravenous maintenance dose of said formulation.

In some embodiments, the method comprises administering to said animal an effective amount of posaconazole to provide a mean maximum plasma concentration (C_{max}) of posaconazole of at least about 467 ng/ml at steady state, and a mean plasma Area Under the Curve over 24 hours (AUC) value of posaconazole of at least about 9840 ng·hr/ml at steady

state, when said formulation is infused over about 1 hour to deliver 100 mg of posaconazole, and repeated at an interval of about 24 hours.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

FIG. 1 shows posaconazole mean blood concentration-time profiles in healthy volunteers after 1 hr intravenous infusions of 25, 50, 100, 200, 400, and 600 mg posaconazole.

FIG. 2 shows posaconazole mean plasma concentration-time profiles in healthy volunteers after 1 hr intravenous infusions of 25, 50, 100, 200, 400, and 600 mg posaconazole.

FIG. 3 shows posaconazole mean plasma and blood concentration-time profiles in healthy volunteers after 1 hr intravenous infusion of 25 mg posaconazole.

FIG. 4 shows posaconazole mean plasma and blood concentration-time profiles in healthy volunteers after 1 hr intravenous infusion of 600 mg posaconazole.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention encompasses formulations suitable for parenteral administration, e.g., by injection, for treating an infection. These formulations comprise a suspension of posaconazole, stabilized by a phospholipid, in a mixture comprising water, a thermoprotectant, and a

buffer system. Since posaconazole is minimally soluble in water, a suspension formulation is advantageous. Phospholipids have been found to be effective surfactants in forming stable suspensions of posaconazole in water or an aqueous medium.

These phospholipids can degrade when subjected to the temperature excursions experienced during terminal sterilization (*e.g.*, autoclaving), a step which is necessary to assure the sterility of any injectable formulation. Thus, a thermoprotectant is used to prevent agglomeration and crystal growth of the posaconazole particles during autoclaving.

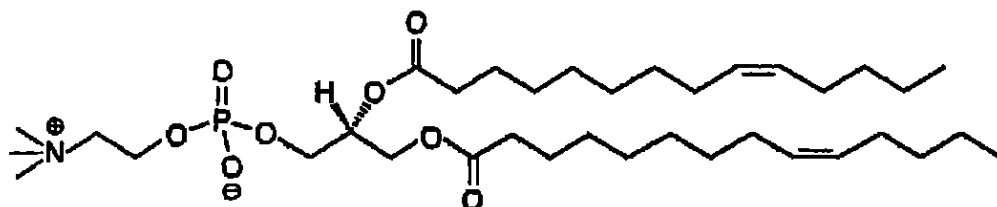
Parenteral buffer systems are typically designed to be at physiological pH of about 7.4. Phospholipids are known to be stable at a pH range of about 6 to about 7. Furthermore, pH adjustment of injectable formulations can be necessary to achieve physiological compatibility, and thus, for example, to minimize injection-site irritation. In addition, the rate of phospholipid hydrolysis can be temperature-sensitive. Thus, in the present formulations, the buffer systems are designed to meet physiological pH requirements, and to maintain the temperature/pH-dependent chemical stability of the phospholipid in the formulation during high temperature excursions (such as experienced during autoclaving), and throughout shelf life.

In accordance with the above, it was found that POPC, an ingredient that acts as a suspension stabilizer, was sensitive to autoclaving. Certain buffer systems were found to control degradation of POPC-containing posaconazole formulations during autoclaving. For example, such formulations were found to be stable after 20 minutes of autoclaving at 121°C. In addition, these buffer systems stabilize such formulations during storage at 4°C to 25°C for at least 18 months following autoclaving. Similarly, other phospholipids that are similar to POPC could be used to stabilize the formulations disclosed herein. For example, unsaturated phospholipids with an acyl chain length ranging from C₁₂ to C₂₀ wherein the degree of unsaturation of the acyl chain ranges from 1 to 4; as well as saturated phospholipids with an acyl chain length ranging from C₁₂ to C₁₈ are useful according to the present invention.

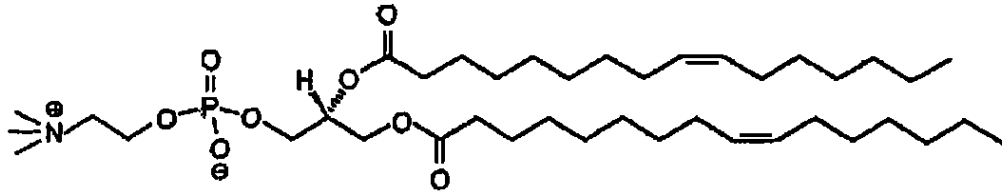
Examples of useful unsaturated phospholipids include:

1-palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine ("POPC"),

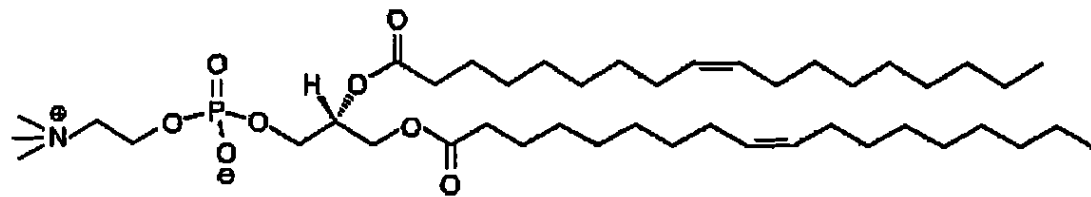
1,2-Myristoleoyl-sn-Glycero-3-Phosphocholine



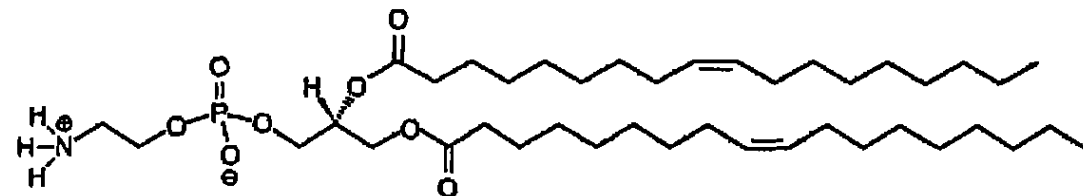
1,2-Palmitoleoyl-sn-Glycero-3-Phosphocholine



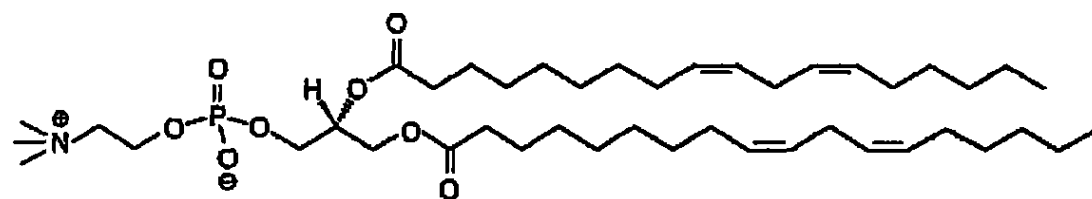
1,2-Dioleoyl-sn-Glycero-3-Phosphocholine (DOPC)



1,2-Dioleoyl-sn-Glycero-3-Phosphoethanolamine (DOPE)

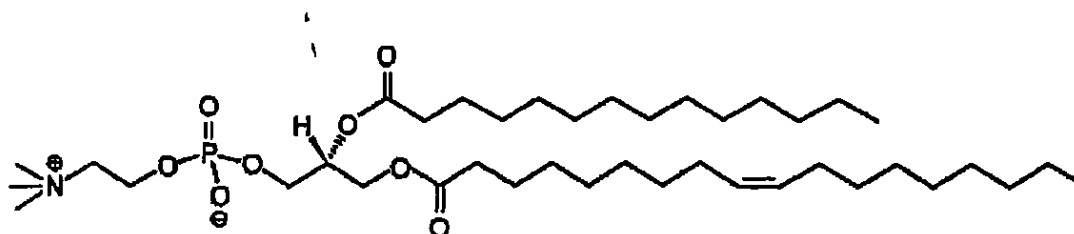


1,2-Linoleoyl-sn-Glycero-3-Phosphocholine



and

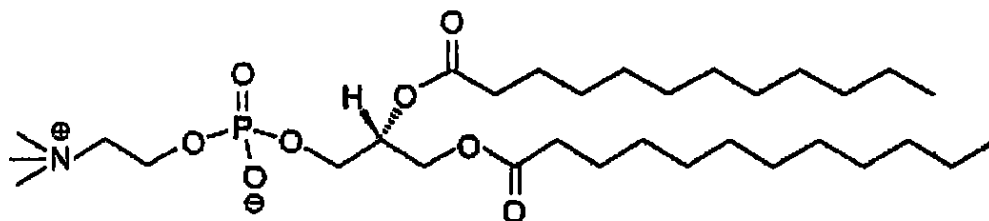
1-Oleoyl-2-Myristoyl-sn-Glycero-3-Phosphocholine



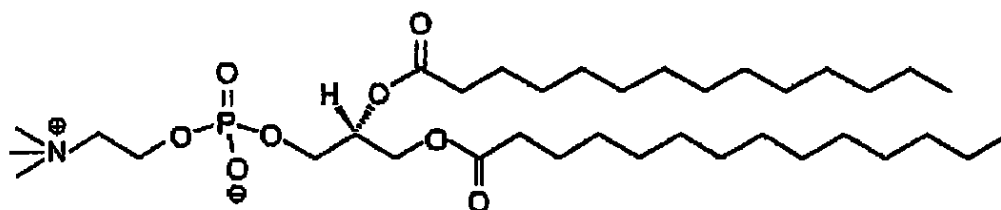
or combinations thereof.

Examples of saturated phospholipids include:

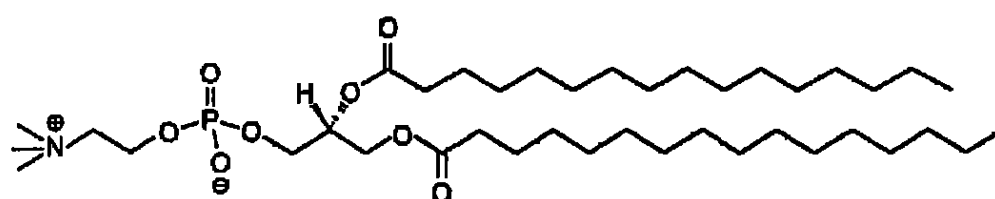
1,2-Dilauryl-sn-Glycero-3-Phosphocholine (DLPC)



1,2-Dimyristoyl-sn-Glycero-3-Phosphocholine (DMPC)

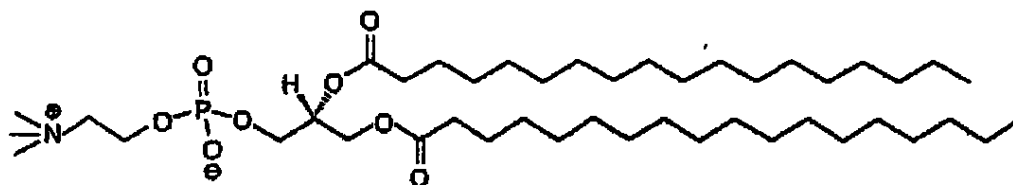


1,2-Dipalmitoyl-sn-Glycero-3-Phosphocholine (DPPC)



and

1,2-Stearoyl-sn-Glycero-3-Phosphocholine (DSPC)



or combinations thereof.

Unsaturated phospholipids are known to be prone to oxidation. To prevent such oxidation, an antioxidant can be employed. In some embodiments, the antioxidant comprises propyl gallate, preferably at a concentration of about 0.02 to about 0.005 mg/ml. In other embodiments, the antioxidant comprises butylated hydroxytoluene, preferably at a concentration of about 0.1 to about 0.02 mg/ml. In related embodiments, the antioxidant comprises propyl gallate, preferably at a concentration of about 0.02 to about 0.005 mg/ml, in combination with butylated hydroxytoluene, preferably at a concentration of about 0.1 to about 0.02 mg/ml. In yet other embodiments, the antioxidant comprises alpha-D-tocopherol, preferably at a concentration of about 0.5 to about 0.01 mg/ml.

The inventors have found certain ratios of components to result in advantageous formulations. For example, the weight ratio of phospholipid to posaconazole is preferably between about 1:0.1 and about 1:10, more preferably, between about 1:1 and about 1:5, still more preferably, between about 1:1 and about 4:5. The weight ratio of

thermoprotectant to posaconazole is preferably between about 0.5:1 and about 6:1, more preferably, between about 2:1 and about 6:1. The weight ratio of thermoprotectant to phospholipid is preferably, between about 20:1 and about 5:4, more preferably, between about 20:4 and about 30:4.

The formulations of the present invention comprise a suspension of solid particles of posaconazole of specific particle size distribution in an aqueous phase. The particle size distribution displayed in the suspended particles is critical for physiological compatibility, syringeability, physical stability of the suspension, re-suspendability, and for pharmacokinetic characteristics and bio-distribution (*i.e.*, sequestration within specific bodily tissues). Since these characteristics are critical to the formulation as delivered to the patient, it is important that processes that contribute to changes in particle size distribution after micronization are controlled.

Such processes can include agglomeration during autoclaving, and de-suspension due to temperature excursions and/or agitation experienced during shipping and storage. It is the particle size distribution in the formulation as ready for administration to the patient that influences pharmacokinetic characteristics and bio-distribution.

The inventors of the present invention have determined that for injectable formulations of posaconazole, these characteristics are brought within advantageous ranges with particle size distributions whose median values

are between about 1.0 to about 8.0 microns, preferably, between about 1.0 to about 5.0 microns, more preferably between about 1.2 to about 4.5 microns. In each case, the particle size distributions display not more than about 3000 particles of 10 microns or greater size and not more than about 300 particles of 25 microns or greater size.

In the injectable formulations of the present invention, which include POPC, it has been found useful to maintain a pH range of between about 3.0 and about 9.0, preferably between about 6.0 and about 8.0, and more preferably between about 6.4 and about 7.6.

The inventors have found that certain organic buffers, *e.g.*, histidine and citric acid, are more advantageous in controlling the pH-related degradation of POPC in the formulation. Components used in pH adjustment systems can also function as components of the buffer system, after pH adjustment has been achieved. Non-limiting examples of pH adjustment system components that function in this way include sodium hydroxide, hydrochloric acid, and phosphoric acid.

Anti-Infective Applications

The present invention encompasses methods of prevention and treatment of a variety of infections caused by a broad spectrum of infectious agents. The term "infection" is understood to include, but not be limited to, those disease states caused by molds, yeasts and other infectious agents, such

as: *Candida*, dermatophytes, Dimorphics, Dematiaceous (*e.g.*, *Alternaria* and *Bipolaris*), *Aspergillus*, *Acremonium*, Basidiomycetes, *Bjerkandera*, *Coprinus*, *Paecilomyces*, *Microsporum*, *Trichophyton*, *Pseudallescheria*, *Schizophyllum*, *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Coccidioides*, *Fusarium*, *Exophiala*, *Zygomycetes* (*e.g.*, *Mucor*, *Rhizopus*, and *Rhizomucor*), *Kluyveromyces*, *Saccharomyces*, *Yarrowia*, *Pichia*, *Epidermophyton*, *Paracoccidioides*, *Scedosporium*, *Apophysomyces*, *Curvularia*, *Penicillium*, *Fonsecaea*, *Wangiella*, *Sporothrix*, *Pneumocystis*, *Trichosporon*, *Absidia*, *Cladophialophora*, *Ramichloridium*, *Syncephalastrum*, *Madurella*, *Scytalidium*, *Leshmania*, protozoa, bacteria, gram negatives, gram positives, anaerobes, including *Legionella* *Borrelia*, *Mycoplasma*, *Treponema*, *Gardnerella*, *Trichomononas* and *Trypanosoma*.

The present invention is intended to treat both opportunistic and non-opportunistic infections, where the term "opportunistic" as used herein denotes those infections caused by organisms capable of causing a disease only in a host whose resistance is lowered, *e.g.*, by chemotherapy or H.I.V.

In particular, posaconazole is useful in the prevention and/or treatment of the following disease states:

Initial (first line) treatment of oropharyngeal or esophageal candidiasis;

Salvage therapy of azole-refractory oropharyngeal and esophageal candidiasis (*e.g.*, in patients who have failed oral fluconazole and/or itraconazole);

Initial treatment of invasive aspergillosis, candidiasis, fusariosis, scedosporiosis, infections due to dimorphic fungi (*e.g.*, cryptococcosis, coccidioidomycosis, paracoccidioidomycosis, histoplasmosis, blastomycosis), zygomycosis, and invasive infections due to rare moulds and yeasts;

Salvage therapy for invasive mycoses in patients who are refractory to or intolerant of other therapies (*e.g.*, amphotericin B, lipid formulations of amphotericin B, caspofungin, voriconazole and/or itraconazole);

Prevention of invasive Candidiasis, invasive mould infections (including zygomycosis and aspergillosis) in patients at high risk, including patients who have undergone intensive chemotherapy and/or radiation therapy for hematologic malignancies, bone marrow or peripheral stem cell transplant conditioning regimens, and patients receiving combination immunosuppressive therapy for the treatment of acute or chronic graft-versus-host disease or prevention of solid organ transplantation;

Chagas disease (Trypanosomiasis due to *T. cruzi*) including acute and chronic forms; and,

Leishmaniasis, including visceral and localized forms.

Administration

Immuno-suppressant therapy (*e.g.*, chemotherapy, radiation therapy, myeloablative conditioning regimens) often results in one or more of the above-referenced infections. The present invention encompasses the administration of a posaconazole formulation adjunctive to immuno-suppressant therapy, wherein the posaconazole formulation functions prophylactically with regard to opportunistic infections including the above-referenced disease states.

The present invention encompasses a variety of modes of administration to any part, organ, interstice or cavity of an animal's body that is subject to an infection. A non-limiting set of examples of modes by which the posaconazole formulations of the present invention may be administered includes: intravenously, intramuscularly, subcutaneously, ophthalmically, subconjunctivally, intraocularly, via anterior eye chamber injection, intravitreally, intraperitoneally, intrathecally, intracystically, intrapleurally, intranasally, topically, via wound irrigation, intradermally, intrabuccally, intra-abdominally, intra-articularly, intra-aurally, intrabronchially, intracapsularly, intrameningeally, intrapulmonarily, via inhalation, via endotracheal or endobronchial installation, via direct installation into pulmonary cavities, intraspinally, intrasynovially, intrathoracically, via thoracostomy irrigation, vaginally, epidurally, rectally, intracisternally, intravascularly, intraventricularly,

intraosseously, via irrigation of infected bone, and via application as part of any admixture with cement for prosthetic devices.

Co-formulations comprising combinations of posaconazole and at least one other active ingredient are also within the scope of the present invention. Non-limiting examples of such active ingredients include: antifungals such as echinocandins (including caspofungin, micafungin, and anidulafungin) and azoles (including voriconazole, itraconazole, fluconazole, ketoconazole, ravuconazole); amphotericin B; deoxycholate amphotericin B; flucytosine; and terbinafine.

Also within the scope of this invention are combinations with an antibacterial, antiviral, steroid, or nonsteroidal anti-inflammatory drugs ("NSAIDs"), chemotherapeutics, and/or anti-emetics. Similarly, co-administration of posaconazole with at least one of the above active ingredients, aside from within a single formulation, is also within the scope of the present invention.

Also within the scope of the present invention are a variety of dosing regimens, each consisting of a frequency of dosing and a duration of administration. Preferred frequencies of dosing include once every 12, 24, 36 and 48 hours. Preferred durations of administration are within the range of 30 minutes to 4 hours, more preferably, 1 to 2 hours. Also included within the scope of preferred administration is bolus dosing, at

various rates and various doses, and combinations of a bolus loading dose, or several bolus loading doses, with an intravenous infusion maintenance dose that provides therapeutic plasma concentration ranges similar to or exceeding those described in Table 14 *infra*.

As used herein, the following terms shall have the definitions set forth below.

As used herein, the phrase "phospholipid" refers to a lipid compound that yields on hydrolysis phosphoric acid, an alcohol, fatty acid and a nitrogenous base. Examples include natural and synthetic phospholipids, which include lecithin, cephalin, sphingomyelin and 1-palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine ("POPC").

As used herein, the phrase "natural phospholipid" refers to a phospholipid occurring in nature, or derived from a natural source. Non-limiting examples of natural phospholipids include egg phospholipids, soy phospholipids, and animal tissue phospholipids. Combinations of more than one natural phospholipid are within the scope of the present invention.

As used herein, the phrase "synthetic phospholipid" refers to a man-made phospholipid. Non-limiting examples of synthetic phospholipids include 1-palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (POPC), 1,2-oleoyl-sn-

glycero-3-phosphocholine (DOPC), 1,2-Dilauryl-sn-Glycero-3-Phosphocholine (DLPC), 1,2-Dimyristoyl-sn-Glycero-3-Phosphocholine (DMPC), 1,2-Dipalmitoyl-sn-Glycero-3-Phosphocholine (DPPC) and 1,2-Stearoyl-sn-Glycero-3-Phosphocholine (DSPC). Combinations of more than one synthetic phospholipid are within the scope of the present invention.

As used herein, the phrase "buffer system" refers to a buffer comprising one or more components that maintains a particular pH range. Non-limiting examples of suitable buffer systems include: phosphoric acid; glycine; sodium citrate; histidine; citric acid; acetic acid; tromethamine; ammonium sulfate; and combinations thereof. The aforementioned components are understood to include the salts, hydrates and solvates thereof. Thus, for example, phosphoric acid includes the sodium phosphate or potassium phosphate salts, among other salts. Preferred buffer systems include sodium phosphate monobasic, sodium phosphate dibasic, or a combination thereof. More preferred buffer systems include sodium phosphate monobasic monohydrate, sodium phosphate dibasic anhydrous, or a combination thereof. As used herein, the phrase "organic buffer" refers to a buffer comprising at least one organic compound. Non-limiting examples of suitable organic buffers include: glycine; sodium citrate; histidine; citric acid; acetic acid; and combinations thereof.

As used herein, the term "antioxidant" refers to an agent that hinders oxidation. Exemplary antioxidants include propyl gallate, butylated hydroxytoluene, and alpha-D-tocopherol.

As used herein, the phrase "median particle size" refers to the particle size present in the volume-weighted 50th percentile, as ascertained by Malvern®, Sympatec®, or Horibe® laser diffraction particle size analysis. Particle sizes are measured throughout, and at the termination of, the shelf life, typically up to 24 months after manufacture, when held at either refrigerated or room temperatures. Particle sizes are also measured and maintained when the formulation is diluted into large volume parenterals, *e.g.*, 5% dextrose or water for injection.

As used herein, the phrase "initial median particle size" refers to the particle size present within 1 week after a specified timepoint. For example, the initial median particle size after autoclaving refers to the median particle size present within 1 week after autoclaving has been completed.

As used herein, the term "autoclaving" refers to sterilization by the terminal steam sterilization method. For example, autoclaving for 20 minutes at 121°C suffices to sterilize the posaconazole formulations disclosed herein.

As used herein, the phrase "thermoprotectant" refers to an agent that stabilizes the phospholipid during temperature excursions. In the present invention, a thermoprotectant is used to preserve the phospholipid, which is necessary to control crystal growth and agglomeration of the posaconazole particles during autoclaving. Thermoprotectants are typically water soluble polyhydroxyl compounds. For example, trehalose is a thermoprotectant agent that may be used in conjunction with posaconazole. Others include maltose, sorbitol, dextrose, sucrose, lactose and mannitol.

As used herein, the term "prodrug" refers to a compound that is a drug precursor which, upon administration to a subject, undergoes chemical conversion by metabolic or chemical processes to yield posaconazole or a salt and/or solvate thereof.

As used herein, the term "solvate" refers to a physical association between a compound with one or more solvent molecules. This physical association involves varying degrees of ionic and/or covalent bonding, including hydrogen bonding. In certain instances, the solvate will be capable of isolation, for example, when one or more solvent molecules are incorporated in the crystal lattice of the crystalline solid. The term "solvate" encompasses both solution-phase and isolatable solvates. Non-limiting examples of suitable solvates include hydrates, ethanolates, and methanolates.

As used herein, the term "injectable" means adapted to parenteral administration.

As used herein, the term "fungus" means one of the diverse morphologic forms of yeasts and molds. Fungi include *Candida*, dermatophytes, Dimorphics, Dematiaceous (*e.g.*, *Alternaria* and *Bipolaris*), *Aspergillus*, *Acremonium*, Basidiomycetes, *Bjerkandera*, *Coprinus*, *Paecilomyces*, *Microsporum*, *Trichophyton*, *Pseudallescheria*, *Schizophyllum*, *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Coccidioides*, *Fusarium*, *Exophiala*, Zygomycocetes (*e.g.*, *Mucor*, *Rhizopus*, and *Rhizomucor*), *Kluyveromyces*, *Saccharomyces*, *Yarrowia*, *Pichia*, *Epidermophyton*, *Paracoccidioides*, *Scedosporium*, *Apophysomyces*, *Curvularia*, *Penicillium*, *Fonsecaea*, *Wangiella*, *Sporothrix*, *Pneumocystis*, *Trichosporon*, *Absidia*, *Cladophialophora*, *Ramichloridium*, *Syncephalastrum*, *Madurella*, *Scytalidium*, *Leshmania*, gram negatives, gram positives, *Mycoplasma*, *Treponema*, *Gardnerella*, and *Trichomononas*.

As used herein, the term "Dematiaceous" means dark conidia and/or hyphae, and includes as non-limiting examples *Alternaria* and *Bipolaris*.

As used herein, the term "Zygomycocete" means a class of fungi characterized by sexual reproduction resulting in the formation of zygospore, and asexual reproduction by means of nonmotile spores called

sporangiospores or conidia, and includes as non-limiting examples Mucor, Rhizopus, and Rhizomucor.

As used herein, the term "anaerobe" means a microorganism that can live and grow in the absence of oxygen, and includes as non-limiting examples Legionella, Borrelia, Mycoplasma, Treponema, Gardnerella, and Trichomonas.

As used herein, the term "parasite" means an organism that lives on or in another and draws its nourishment therefrom. Parasites include Leshmania and Trypanosoma, among others.

As used herein, the term "antifungal" means an agent having activity against one or more fungi, and includes echinocandins such as caspofungin, micafungin, and anidulafungin.

As used herein, the term "azole" means divinylbenzimidazole, and includes voriconazole, itraconazole, fluconazole, ketoconazole, ravuconazole.

As used herein, the term "mean maximum concentration (C_{max})" when followed by the term "at steady state" means that mean maximum concentration value that occurs after administration of a sufficient number of repeated doses of the formulation to generate maximum blood or plasma concentrations that are substantially equivalent to one another.

in value. Thus, the subsequent maximum concentration values are no longer rising, but rather each peak achieves substantially the same maximum value as the previous one and the next one.

As used herein, the term "animal" is understood to include humans, non-human mammals, fish, birds and reptiles.

As used herein, the term "bioequivalent" is understood as having that meaning assigned to the term by the U.S. Food & Drug Administration. "Bioequivalence means the absence of a significant difference in the rate and extent to which the active ingredient or active moiety in pharmaceutical equivalents or pharmaceutical alternatives becomes available at the site of drug action when administered at the same molar dose under similar conditions in an appropriately designed study." 21 CFR 320.1(e). Methodologies for determining bioequivalence are given in "Guidance for Industry: Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence," U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) June, 2001.

EXAMPLES

The following non-limiting examples illustrate certain aspects of the invention.

Exemplary formulations of posaconazole in conjunction with POPC and trehalose using various buffer systems are detailed below in Tables 1-3. These formulations provide ranges for buffer systems that maintain a particular pH range.

Table 1.**Representative posaconazole formulations at a pH range of 6.4-7.4**

Function	Ingredient	Concentration range
Active	Posaconazole	50 mg/ml
Stabilizer	POPC	40 mg/ml
Buffer	Glycine	3.5 - 10.5 mg/ml
Buffer	Sodium citrate dihydrate	4 - 10.2 mg/ml
Buffer	Citric acid monohydrate	0.01 - 0.02 mg/ml
Stabilizer	Trehalose	250 mg/ml
Solvent	Water q.s. ad	1 ml

Table 2.**Representative posaconazole formulations at a pH range of 6.4-6.6**

Function	Ingredient	Concentration range
Active	Posaconazole	50 mg/ml
Stabilizer	POPC	40 mg/ml
Buffer	Glycine	1.5 - 4.5 mg/ml
Buffer	Citric acid monohydrate	0.12 - 0.36 mg/ml
Stabilizer	Trehalose	250 mg/ml
Solvent	Water q.s. ad	1 ml

Table 3.**Representative posaconazole formulations at a pH range of 6.6-6.8**

Function	Ingredient	Concentration range
Active	Posaconazole	50 mg/ml
Stabilizer	POPC	40 mg/ml
Buffer	Histidine	1.5 - 4.5 mg/ml
Buffer	Ammonium sulfate	1 - 3 mg/ml
Buffer	Hydrochloric acid	0.1 - 0.3 mg/ml
Stabilizer	Trehalose	250 mg/ml
Solvent	Water q.s. ad	1 ml

An exemplary posaconazole formulation for each of the buffer systems described in Tables 1-3 is provided in Examples 1-3, respectively.

Example 1

Ingredient	Concentration
Posaconazole	50 mg/ml
POPC	40 mg/ml
Glycine	7 mg/ml
Sodium citrate dihydrate	8 mg/ml
Trehalose	250 mg/ml
Water q.s. ad	1 ml

Of note, the pH is 7.4 in Example 1.

Example 2

Ingredient	Concentration
Posaconazole	50 mg/ml
POPC	40 mg/ml
Histidine	3 mg/ml
Citric acid monohydrate	0.24 mg/ml
Trehalose	250 mg/ml
Water q.s. ad	1 ml

Of note, the pH is 6.4 in Example 2.

Example 3

Ingredient	Concentration
Posaconazole	50 mg/ml
POPC	40 mg/ml
Histidine	3 mg/ml
Ammonium sulfate	2 mg/ml
Hydrochloric acid	0.2 mg/ml
Trehalose	250 mg/ml
Water q.s. ad	1 ml

Of note, the pH is 6.6 in Example 3.

In addition, exemplary posaconazole formulations that include antioxidant are described in Examples 4-6.

Example 4

Ingredient	Concentration
Posaconazole	50 mg/ml
POPC	40 mg/ml
Glycine	7 mg/ml
Sodium citrate dihydrate	8 mg/ml
Propyl gallate	0.01 mg/ml
Butylated hydroxytoluene	0.05 mg/ml
Trehalose	250 mg/ml
Water q.s. ad	1 ml

Of note, the pH is 7.4 in Example 4.

Example 5

Ingredient	Concentration
Posaconazole	50 mg/ml
POPC	40 mg/ml
Histidine	3 mg/ml
Citric acid monohydrate	0.24 mg/ml
Propyl gallate	0.01 mg/ml
Butylated hydroxytoluene	0.05 mg/ml
Trehalose	250 mg/ml
Water q.s. ad	1 ml

The pH is 6.4 in Example 5.

Example 6

Ingredient	Concentration
Posaconazole	50 mg/ml
POPC	40 mg/ml
Histidine	3 mg/ml
Citric acid monohydrate	0.24 mg/ml
Alpha-D-tocopherol	0.05 mg/ml
Trehalose	250 mg/ml
Water q.s. ad	1 ml

The pH is 6.5 in Example 6.

Example 7 is a preferred embodiment of the present invention.

Example 7

Ingredient	Concentration
Posaconazole	50 mg/ml
POPC	40 mg/ml
Sodium Phosphate, Monobasic, Monohydrate, USP	0.345 mg/ml
Sodium Phosphate, Dibasic, Anhydrous, USP	1.065 mg/ml
Trehalose	250 mg/ml
Sodium Hydroxide, NF (1.0 N)	for pH adjustment
Phosphoric Acid, NF (20%w/w)	for pH adjustment
Water for injection, USP	qs 1 ml

The pH is 7.2 in Example 7.

The following is an exemplary placebo formulation wherein the pH is 6.4.

This exemplary placebo formulation was utilized in the comparative stability data study described below.

Ingredient	Concentration
Placebo	
POPC	40 mg/ml
Glycine	1 mg/ml

Sodium citrate dihydrate	0.3 mg/ml
Citric acid monohydrate	0.016 mg/ml
Trehalose	250 mg/ml
Water q.s. ad	1 ml

Comparative stability data study

The stability of POPC in formulation Examples 1-3 was compared with the aforementioned exemplary placebo both before and after autoclaving for 20 min at 121°C. In addition, posaconazole stability, particle size, pH, and a physical observation were ascertained for each formulation before and after autoclaving. Each formulation was also examined following an additional period of storage at 4°C, 25°C, and 40°C (i.e., 4°C ± 2°C at 60% ± 5% relative humidity; 25°C ± 2°C at 60% ± 5% relative humidity; and 40°C ± 2°C at ambient relative humidity, respectively) for 1 month, 3 months, and 6 months after autoclaving. Notably, particle size was determined using the Malvern laser diffraction particle size analysis technique. Particle sizes are characterized by values for median ("50th percentile") and maximum ("100th percentile"). The stability data from these comparative studies are compiled below for formulations reflected in Examples 1-6, shown in Tables 4-9, respectively.

Table 4. Stability data for posaconazole formulation Example 1

Interval/ Condition	Posaconazole (mg/ml)	POPC (mg/ml)	Particle size (microns)		pH	Physical Observation
			50 th percentile	100 th percentile		
Initial – Before Autoclaving	51.3	41.4	1.11	3.77	7.4	Milky white
Initial – After	50.8	40.9	1.49	6.63	7.3	Milky white

Autoclaving							
1 month	4°C	50.2	39.0	1.48	5.49	7.2	Milky white
	25°C	50.7	39.2	1.48	5.49	7.2	Milky white
	40°C	50.6	39.1	1.49	5.49	7.1	Milky white
3 months	4°C	55.1	41.8	1.47	5.49	7.2	Milky white
	25°C	55.4	41.5	1.48	6.63	7.2	Milky white
	40°C	55.4	40.0	1.49	6.63	7.1	Milky white
6 months	4°C	51.7	44.4	1.44	4.88	7.3	Milky white
	25°C	50.3	42.3	1.50	5.69	7.3	Milky white
	40°C	51.5	36.0	1.57	5.69	7.3	Milky white

Table 5. Stability data for posaconazole formulation Example 2

Interval/ Condition		Posaconazole (mg/ml)	POPC (mg/ml)	Particle size (microns)		pH	Physical Observation
				50 th percentile	100 th percentile		
Initial – Before Autoclaving		46.4	38.2	1.41	6.63	6.4	Milky white
Initial – After Autoclaving		46.3	38.2	1.76	6.63	6.4	Milky white
1 month	4°C	45.8	37.9	1.70	6.63	6.4	Milky white
	25°C	45.3	37.0	1.70	6.63	6.4	Milky white
	40°C	45.8	37.4	1.72	6.63	6.4	Milky white
3 months	4°C	44.8	36.1	1.69	6.63	6.4	Milky white
	25°C	45.9	36.8	1.70	6.63	6.4	Milky white
	40°C	45.6	35.7	1.76	35.98	6.4	Milky white
6 months	4°C	44.1	38.8	1.65	6.63	6.6	Milky white
	25°C	46.1	40.1	1.71	6.63	6.6	Milky white
	40°C	46.1	40.1	1.70	6.63	6.6	Milky white

Table 6. Stability data for posaconazole formulation Example 3

Interval/ Condition		Posaconazole (mg/ml)	POPC (mg/ml)	Particle size (microns)		pH	Physical Observation
				50 th percentile	100 th percentile		
Initial – Before Autoclaving		46.1	36.7	1.39	5.49	6.6	Milky white
Initial – After		45.9	36.2	1.75	6.63	6.6	Milky white

Autoclaving							
1 month	4°C	45.3	34.6	1.76	6.63	6.5	Milky white
	25°C	44.9	34.4	1.76	6.63	6.5	Milky white
	40°C	44.9	34.5	1.75	6.63	6.5	Milky white
3 months	4°C	46.9	35.0	1.77	6.63	6.5	Milky white
	25°C	46.9	34.9	1.78	6.63	6.5	Milky white
	40°C	47.5	34.5	1.75	6.63	6.5	Milky white
6 months	4°C	47.0	35.3	2.18	6.63	6.6	Milky white
	25°C	46.3	35.1	1.75	5.69	6.5	Milky white
	40°C	49.4	32.5	2.03	6.63	6.6	Milky white

Table 7. Stability data for posaconazole formulation Example 4

Interval/ Condition		Posaconazole (mg/ml)	POPC (mg/ml)	Particle size (microns)		pH	Physical Observation
				50 th percentile	100 th percentile		
Initial ~ Before Autoclaving		65.4	50.3	1.21	5.49	7.3	Milky white
Initial ~ After Autoclaving		65.5	50.2	1.66	6.63	7.2	Milky white
1 month	4°C	65.2	50.2	1.65	6.63	7.2	Milky white
	25°C	65.1	50.4	1.64	6.63	7.2	Milky white
	40°C	67.1	50.6	1.67	6.63	7.2	Milky white
3 months	4°C	68.1	50.9	1.64	6.63	7.4	Milky white
	25°C	68.4	51.0	1.64	6.63	7.4	Milky white
	40°C	69.5	49.2	1.67	29.82	7.3	Milky white
6 months	4°C	66.7	53.3	1.61	5.68	7.2	Milky white
	25°C	64.9	52.6	1.54	4.88	7.0	Milky gray
	40°C	65.4	47.3	1.64	56.23	6.8	Milky white

Table 8. Stability data for posaconazole formulation Example 5

Interval/ Condition		Posaconazole (mg/ml)	POPC (mg/ml)	Particle size (microns)		pH	Physical Observation
				50 th percentile	100 th percentile		
Initial ~ After Autoclaving		50.8	39.7	1.61	6.63	6.5	Milky white

1 month	4°C	50.9	39.6	1.61	6.63	6.5	Milky white
	25°C	51.1	39.8	1.60	6.63	6.5	Milky white
	40°C	50.7	39.4	1.62	6.63	6.5	Milky white
3 months	4°C	53.0	40.5	1.62	6.63	6.6	Milky white
	25°C	53.1	40.6	1.62	6.63	6.6	Milky white
	40°C	51.9	39.0	1.62	6.63	6.7	Milky white
6 months	4°C	54.2	46.2	1.59	5.69	6.5	Milky white
	25°C	53.2	44.6	1.59	5.69	6.5	Milky white
	40°C	52.2	41.2	1.58	5.69	6.5	Milky white

Table 9. Stability data for posaconazole formulation Example 6

Interval/ Condition		Posaconazole (mg/ml)	POPC (mg/ml)	Particle size (microns)		pH	Physical Observation
				50 th percentile	100 th percentile		
Initial – Before Autoclaving		46.8	36.5	1.32	6.63	6.5	Milky white
Initial – After Autoclaving		46.5	36.4	1.61	6.63	6.5	Milky white
1 month	4°C	46.2	35.8	1.61	6.63	6.5	Milky white
	25°C	47.6	36.9	1.60	6.63	6.5	Milky white
	40°C	47.3	36.4	1.62	6.63	6.5	Milky white
3 months	4°C	48.3	36.8	1.63	6.63	6.5	Milky white
	25°C	48.6	37.1	1.62	6.63	6.6	Milky white
	40°C	49.1	36.4	1.61	6.63	6.4	Milky white
6 months	4°C	47.9	36.3	1.60	5.69	6.5	Milky white
	25°C	47.3	36.1	1.60	5.69	6.5	Milky white
	40°C	48.8	34.0	1.60	5.69	6.5	Milky white

Activities of posaconazole against a broad spectrum of infectious agents have been tested *in vitro*. Tables 10 and 11 display a subset of the results of this *in vitro* testing, showing some of those infectious agents against which posaconazole is most active.

57

57

Table 10. Geometric Mean MIC and MIC[90] Values (µg/mL) for Strains Tested (n) in Posaconazole (POS), Fluconazole (FLU) and Itraconazole (ITZ)

Organism	POS			FLZ			ITZ		
	n	Mean	MIC[90]	n	Mean	MIC[90]	n	Mean	MIC[90]
<i>Aspergillus flavus</i>	241	0.079	0.25	94	220.898	256.0	203	0.213	1.0
<i>Aspergillus fumigatus</i>	2,158	0.118	0.5	735	247.922	512.0	1560	0.397	1.0
<i>Aspergillus nidulans</i>	33	0.055	0.25	8	76.109	(32.0-128.0)	21	0.186	0.5
<i>Aspergillus niger</i>	171	0.195	0.5	64	234.753	256.0	153	0.834	2.0
<i>Aspergillus sydowii</i>	8	0.177	(0.031-0.5)	7	115.933	(64.0-256.0)	8	0.500	(0.125-2.0)
<i>Aspergillus terreus</i>	100	0.052	0.25	37	208.327	256.0	56	0.229	0.5
<i>Aspergillus ustus</i>	7	1.641	(0.25-8.0)	7	172.275	(64.0-256.0)	7	0.906	(0.125-2.0)
<i>Candida albicans</i>	8,847	0.037	0.25	7,879	0.415	2.0	7,686	0.064	0.25
<i>Candida dubliniensis</i>	339	0.062	0.25	231	0.454	32.0	197	0.107	0.5
<i>Candida glabrata</i>	2,507	0.672	2.0	2,197	9.719	64.0	2,188	0.853	4.0
<i>Candida krusei</i>	496	0.335	1.0	386	32.521	64.0	383	0.576	1.0
<i>Candida parapsilosis</i>	2,126	0.073	0.125	1,916	0.910	2.0	1,903	0.161	0.5
<i>Cryptococcus laurentii</i>	5	0.095	(0.008-0.5)	3	5.040	(4.0-8.0)	3	0.397	(0.25-0.5)
<i>Cryptococcus neoformans</i>	1,427	0.119	0.25	1,237	1.781	8.0	1,269	0.444	4.0
<i>Coccidioides immitis</i>	50	0.304	1.0	25	16.450	32.0	50	0.198	0.25
<i>Fonsecaea pedrosoi</i>	4	0.250	(0.25)	2	64.000	(64.0)	4	0.063	(0.008-0.5)
<i>Histoplasma capsulatum</i>	58	0.038	0.25	8	19.027	(8.0-32.0)	53	0.018	0.063
<i>Pseudallescheria boydii</i>	66	0.365	1.0	41	41.237	128.0	61	0.506	1.0
<i>Alternaria spp</i>	13	0.101	0.25	0	.	.	13	0.326	1.0
<i>Exophiala dermatidis</i>	3	0.125	(0.125)	2	8.000	(8.0)	2	1.000	(1.0)
<i>Exophiala jeikei</i>	10	0.287	0.5	0	.	.	10	0.467	1.0
<i>Exophiala moniliae</i>	2	0.016	(0.016)	0	.	.	2	0.031	(0.031)
<i>Fusarium spp</i>	38	2.319	16.0	27	249.512	256.0	30	13.300	16.0
<i>Ramichloridium obovoideum</i>	2	0.044	(0.031-0.063)	2	22.627	(16.0-32.0)	2	0.016	(0.016)
<i>Rhizomucor spp</i>	2	0.016	(0.016)	0	.	.	2	0.016	(0.016)
<i>Mucor spp</i>	17	0.694	16.0	10	207.937	256.0	12	2.378	16.0
<i>Rhizopus spp</i>	29	1.000	4.0	19	229.461	256.0	21	3.281	16.0
<i>Candida famata</i>	44	0.125	0.5	44	4.084	32.0	27	0.348	1.0
<i>Candida guilliermondii</i>	143	0.178	0.5	106	4.000	32.0	82	0.479	1.0
<i>Candida lusitanae</i>	306	0.048	0.125	221	0.627	2.0	202	0.216	1.0
<i>Candida kefyr</i>	53	0.081	0.25	51	0.500	4.0	39	0.188	0.5

Organism	POS			FLZ			ITZ		
	n	Mean	MIC[90]	n	Mean	MIC[90]	n	Mean	MIC[90]
Candida rugosa	26	0.039	0.5	21	3.391	16.0	17	0.196	4.0
Candida tropicalis	1,645	0.081	0.25	1,476	0.961	4.0	1,450	0.167	0.5
Candida zeylanoides	4	0.031	(0.008-0.25)	4	0.354	(0.125-1.0)	4	0.105	(0.031-0.5)
Kluyveromyces marxianus	6	0.079	(0.063-0.25)	6	0.500	(0.25-1.0)	6	0.070	(0.031-0.125)
Saccharomyces cerevisiae	86	0.249	1.0	59	2.845	16.0	54	0.418	2.0
Yarrowia lipolytica	5	0.144	(0.016-1.0)	5	1.741	(0.125-32.0)	0	.	.
Pichia anomala	13	0.689	1.0	12	2.670	4.0	12	0.375	1.0
Pichia etchel	2	0.125	(0.125)	2	0.125	(0.125)	0	.	.
Pichia ohmeri	1	0.016	(0.016)	1	4.000	(4.0)	0	.	.
Trichosporon spp	6	0.630	(0.5-1.0)	6	12.699	(4.0-64.0)	6	1.123	(0.5-2.0)
Bjerkandera adusta	14	0.250	0.25	14	4.000	4.0	14	0.057	0.063
Blastomyces dermatitidis	43	0.053	0.125	38	2.191	16.0	38	0.045	2.0
Epidermophyton floccosum	70	0.029	0.125	15	1.447	2.0	18	0.088	32.0
Paracoccidioides brasiliensis	13	0.048	0.125	13	0.766	4.0	13	0.025	0.063
Scedosporium apiospermum	32	0.173	1.0	15	84.449	256.0	26	1.341	32.0
Sporothrix schenckii	16	0.771	2.0	0	.	.	11	0.302	0.5
Wangiella dermatitidis	4	0.088	(0.063-0.125)	2	256.000	(256.0)	4	0.500	(0.063-1.0)
Absidia spp	8	0.177	(0.031-0.5)	6	143.675	(128.0-256.0)	8	0.229	(0.063-2.0)
Apophysomyces spp	9	0.340	(0.031-4.0)	4	128.000	(128.0)	6	0.707	(0.031-8.0)
Bipolaris spp	8	0.354	(0.125-1.0)	2	64.000	(64.0)	2	0.250	(0.25)
Curvularia spp	5	0.072	(0.031-0.125)	2	16.000	(16.0)	2	0.500	(0.5)
Microsporium audouinii	1	0.250	(0.25)	0	.	.	1	0.125	(0.125)
Microsporium canis	86	0.034	0.5	11	2.000	4.0	23	0.041	2.0
Microsporium fulvum	1	0.500	(0.5)	0	.	.	1	4.000	(4.0)
Microsporium gypseum	5	0.042	(0.008-0.5)	4	16.000	(4.0-128.0)	4	0.044	(0.016-0.5)
Microsporium persicolor	1	0.250	(0.25)	1	128.000	(128.0)	1	0.500	(0.5)
Paecilomyces spp	16	0.239	0.5	14	141.323	256.0	14	0.640	2.0

59

Organism	POS			FLZ			ITZ		
	n	Mean	MIC[90]	n	Mean	MIC[90]	n	Mean	MIC[90]
Penicillium spp	93	0.308	1.0	66	220.996	256.0	83	0.853	2.0
Trichophyton mentagrophytes	84	0.036	0.125	30	9.190	64.0	29	0.041	0.25
Trichophyton raubitschekii	1	0.250	(0.25)	1	128.000	(128.0)	1	0.250	(0.25)
Trichophyton rubrum	148	0.047	0.25	93	4.407	32.0	91	0.074	0.25
Trichophyton soudanense	1	0.500	(0.5)	1	128.000	(128.0)	1	4.000	(4.0)
Trichophyton spp	10	0.036	0.064	0	.	.	0	.	.
Trichophyton terrestre	1	0.125	(0.125)	1	1.000	(1.0)	1	0.250	(0.25)
Trichophyton tonsurans	74	0.029	0.125	24	3.775	32.0	23	0.036	0.063

Table 11. Geometric Mean MIC and MIC[90] Values (µg/mL) for # Strains Tested (n) in Posaconazole (POS), Amphotercin (AMB) and Voriconazole (VOR)

Organism	POS			AMB			VOR		
	n	Mean	MIC[90]	n	Mean	MIC[90]	n	Mean	MIC[90]
<i>Aspergillus flavus</i>	241	0.079	0.25	177	0.910	2.0	89	0.339	1.0
<i>Aspergillus fumigatus</i>	2,158	0.118	0.5	1,567	0.683	1.0	1149	0.282	0.5
<i>Aspergillus nidulans</i>	33	0.055	0.25	20	0.758	2.0	6	0.070	(0.031-0.125)
<i>Aspergillus niger</i>	171	0.195	0.5	152	0.360	1.0	101	0.480	2.0
<i>Aspergillus sydowii</i>	8	0.177	(0.031-0.5)	3	1.260	(1.0-2.0)	3	0.397	(0.25-1.0)
<i>Aspergillus terreus</i>	100	0.052	0.25	54	1.759	4.0	22	0.312	0.5
<i>Aspergillus ustus</i>	7	1.641	(0.25-8.0)	7	0.673	(0.25-1.0)	4	1.189	(0.25-2.0)
<i>Candida albicans</i>	8,847	0.037	0.25	6,651	0.686	1.0	3,790	0.021	0.063
<i>Candida dubliniensis</i>	339	0.062	0.25	211	0.513	1.0	177	0.028	0.125
<i>Candida glabrata</i>	2,507	0.672	2.0	1,881	0.798	1.0	1,284	0.305	2.0
<i>Candida krusei</i>	496	0.335	1.0	282	0.978	2.0	210	0.348	0.5
<i>Candida parapsilosis</i>	2,126	0.073	0.125	1,855	0.761	1.0	1,011	0.036	0.125
<i>Cryptococcus laurentii</i>	5	0.095	(0.008-0.5)	3	0.794	(0.5-1.0)	1	0.250	(0.25)
<i>Cryptococcus neoformans</i>	1,427	0.119	0.25	1,122	0.667	1.0	277	0.054	0.125
<i>Coccidioides immitis</i>	50	0.304	1.0	25	0.390	0.5	0	.	.
<i>Fonsecae pedrosoi</i>	4	0.250	(0.25)	2	1.000	(1.0)	1	0.500	(0.5)
<i>Histoplasma capsulatum</i>	58	0.038	0.25	53	0.250	0.5	0	.	.
<i>Pseudallescheria boydii</i>	66	0.365	1.0	41	1.718	4.0	3	0.250	(0.125-0.5)
<i>Alternaria spp</i>	13	0.101	0.25	13	0.852	4.0	0	.	.
<i>Exophiala dermatidis</i>	3	0.125	(0.125)	2	0.500	(0.5)	1	0.063	(0.063)
<i>Exophiala jeikei</i>	10	0.287	0.5	10	0.660	1.0	9	0.794	(0.5-1.0)
<i>Exophiala moniliae</i>	2	0.016	(0.016)	2	0.177	(0.125-0.25)	0	.	.
<i>Fusarium spp</i>	38	2.319	16.0	30	1.203	2.0	14	4.416	16.0
<i>Ramichloridium obovoideum</i>	2	0.044	(0.031-0.063)	2	1.000	(1.0)	0	.	.
<i>Rhizomucor spp</i>	2	0.016	(0.016)	2	0.063	(0.063)	1	2.000	(2.0)
<i>Mucor spp</i>	17	0.694	16.0	15	0.274	1.0	8	24.675	(1.0-128.0)
<i>Rhizopus spp</i>	29	1.000	4.0	29	0.635	2.0	9	8.000	(1.0-32.0)
<i>Candida famata</i>	44	0.125	0.5	28	0.841	2.0	5	0.072	(0.008-0.5)
<i>Candida guilliermondii</i>	143	0.178	0.5	76	0.553	1.0	26	0.112	8.0
<i>Candida lusitanae</i>	306	0.048	0.125	164	0.506	1.0	89	0.023	0.063
<i>Candida kefyr</i>	53	0.061	0.25	25	0.779	1.0	14	0.031	0.031

fe

Organism	POS			AMB			VOR		
	n	Mean	MIC[90]	n	Mean	MIC[90]	n	Mean	MIC[90]
<i>Candida rugosa</i>	26	0.039	0.5	17	0.665	1.0	15	0.072	0.5
<i>Candida tropicalis</i>	1,645	0.081	0.25	1,209	0.774	1.0	765	0.075	0.5
<i>Candida zeylanoides</i>	4	0.031	(0.008-0.25)	3	1.000	(1.0)	3	0.039	(0.008-0.125)
<i>Kluyveromyces marxianus</i>	6	0.079	(0.063-0.25)	6	1.000	(1.0)	0	.	.
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	86	0.249	1.0	38	0.775	1.0	22	0.050	0.125
<i>Yarrowia lipolytica</i>	5	0.144	(0.016-1.0)	2	0.500	(0.5)	0	.	.
<i>Pichia anomala</i>	13	0.689	1.0	10	0.707	1.0	0	.	.
<i>Pichia etchel</i>	2	0.125	(0.125)	2	0.063	(0.063)	0	.	.
<i>Pichia ohmeri</i>	1	0.016	(0.016)	0	.	.	0	.	.
<i>Tnchosporon spp</i>	6	0.630	(0.5-1.0)	5	1.320	(1.0-2.0)	1	0.125	(0.125)
<i>Bjerkandera adusta</i>	14	0.250	0.25	14	0.215	0.25	14	0.216	0.25
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	43	0.053	0.125	38	0.153	0.5	0	.	.
<i>Epidermophyton floccosum</i>	70	0.029	0.125	0	.	.	10	0.015	0.016
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	13	0.048	0.125	13	0.096	0.25	0	.	.
<i>Scedosporium apiospermum</i>	32	0.173	1.0	27	2.274	8.0	14	0.098	0.5
<i>Sporothrix schenckii</i>	16	0.771	2.0	10	0.574	1.0	0	.	.
<i>Wangiella dermatitidis</i>	4	0.088	(0.063-0.125)	3	0.630	(0.25-1.0)	1	1.000	(1.0)
<i>Absidia spp</i>	8	0.177	(0.031-0.5)	8	0.545	(0.25-2.0)	6	40.318	(8.0-128.0)
<i>Apophysomyces spp</i>	9	0.340	(0.031-4.0)	7	0.500	(0.031-4.0)	5	42.224	(16.0-128.0)
<i>Bipolaris spp</i>	8	0.354	(0.125-1.0)	2	0.250	(0.25)	1	1.000	(1.0)
<i>Curvularia spp</i>	5	0.072	(0.031-0.125)	2	0.500	(0.5)	1	0.125	(0.125)
<i>Microsporum audouinii</i>	1	0.250	(0.25)	0	.	.	0	.	.
<i>Microsporum canis</i>	86	0.034	0.5	0	.	.	10	0.018	0.031
<i>Microsporum fulvum</i>	1	0.500	(0.5)	0	.	.	0	.	.
<i>Microsporum gypseum</i>	5	0.042	(0.008-0.5)	0	.	.	0	.	.
<i>Microsporum persicolor</i>	1	0.250	(0.25)	0	.	.	0	.	.
<i>Paecilomyces spp</i>	16	0.239	0.5	14	1.104	16.0	8	0.324	(0.031-2.0)
<i>Penicillium spp</i>	93	0.308	1.0	83	1.025	4.0	35	0.622	2.0
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	84	0.036	0.125	2	1.000	(1.0)	11	0.038	0.25
<i>Trichophyton raubitschekii</i>	1	0.250	(0.25)	0	.	.	0	.	.
<i>Tnchophyton rubrum</i>	148	0.047	0.25	0	.	.	10	0.021	0.063
<i>Tnchophyton soudanense</i>	1	0.500	(0.5)	0	.	.	0	.	.
<i>Tnchophyton spp</i>	10	0.036	0.064	0	.	.	0	.	.
<i>Trichophyton terrestre</i>	1	0.125	(0.125)	0	.	.	0	.	.
<i>Tnchophyton tonsurans</i>	74	0.029	0.125	3	1.260	(0.5-8.0)	11	0.043	0.063

Pharmacokinetics

The pharmacokinetic characteristics of the posaconazole formulation were evaluated in a Phase-1, single-site, randomized, evaluator-blinded (within dose level), placebo-controlled, rising-single-dose study, with up to six groups of 12 healthy subjects. The purpose of the study was to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of the posaconazole intravenous drug product formulation (hereinafter referred to as "POS IV") when delivered intravenously. Table 12 shows the POS IV formulation, and Table 13 shows the physical characteristics of this formulation after sterilization, but before dilution in 5% dextrose.

Table 12. POS IV Formulation, 50 mg/mL

Ingredient	mg/mL
Posaconazole, micronized	50.0
1-Palmitoyl-2-Oleoyl-sn-glycero-3-Phosphocholine, Powder, Endotoxin tested (POPC)	40.0
Sodium Phoshate, Monobasic, Monohydrate, Crystal, USP	0.040
Sodium Phosphate, Dibasic, Anhydrous, USP	1.378
Trehalose	250.0
Sodium Hydroxide, N.F. (1.0 N)	AN
Phosphoric Acid, N.F. (20% w/w)	AN
Water Injection, USP, q.s. ad	1

AN = As needed for pH adjustment

Table 13. Physical Characteristics of POS IV, 50 mg/mL

Description:	milky liquid
pH:	~6-8

Osmolality:	~875 mOsm/kg (isotonic upon admixing)
Particulates:	meets USP Particulate Matter tests
Particle Size:	Median 1.0-1.8 μ m 100% <~10 μ m
Sterility/ Endotoxins:	meets USP tests

Within each dose group, subjects were randomized on Day 1 according to a computer-generated schedule provided by Schering-Plough Research Institute.

Healthy adult males or females 18 to 45 years of age having body mass indices (BMIs) of 19 to 27 were eligible for inclusion in Groups 1 to 4 of the study. Healthy adult males or females 18 to 45 years of age having BMIs of 19 to 27 and having body weights of >60 kg were eligible for inclusion in Groups 5 and 6 of the study.

POS IV (50 mg/mL) was diluted in 5% dextrose in water (D₅W) in IV bags. Subjects assigned to active drug received in a 100-mL volume one of the following single doses administered intravenously over 1 hour: Group 1, 25 mg; Group 2, 50 mg; Group 3, 100 mg; Group 4, 200 mg; Group 5, 400 mg; Group 6, a 125-mL volume a single dose of 600 mg administered intravenously over 1 hour and 15 minutes.

Blood samples (10 mL each) for the determination of posaconazole concentrations were collected immediately prior to dosing (0 hour), and at

0.25, 0.5, 1, 1.25, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 24, 48, 72, 96, and 120 hours after the start of infusion, as well as on the follow-up visit on Day 14. The blood samples were collected into two tubes containing ethylenediaminetetraacetate salt (EDTA) with each tube containing 4 mL to 5 mL of blood, one tube for determination of posaconazole in whole blood and other in plasma. For determination of posaconazole in plasma, the tube of blood (4 mL to 5 mL) was centrifuged within approximately 15 minutes of collection at approximately 4°C and 1500g for 10 minutes to completely separate red blood cells from plasma. All blood and plasma samples were immediately frozen to at least -20°C and maintained in the frozen state until assayed. The blood and plasma concentrations of posaconazole were determined using validated high performance liquid chromatographic-mass spectrometric (LC-MS/MS) assays. The lower limit of quantitation (LLOQ) of this assay was 5.0 ng/mL and the calibration range was 5 to 5000 ng/mL.

The following pharmacokinetic parameters were determined: maximum plasma concentration (C_{max}); time of maximum plasma concentration (T_{max}); the area under the plasma concentration versus time curve to infinity (AUC[I]); the area under the plasma concentration versus time curve to the final measurable sampling time (AUC[tf]); terminal phase half-life ($t_{1/2}$); total body clearance (CL); and, volume of distribution at steady-state (V_{dss}).

Posaconazole blood and plasma concentrations above the LLOQ were used for the non-compartmental pharmacokinetic analyses. Pharsight® Knowledgebase Server®: version 2.0.1 (PKS) with WinNonlin version 4.0.1 (Pharsight Corporation, Cary, NC) was used to conduct the pharmacokinetic analysis. The $C_{\max}$ and $T_{\max}$ were the observed values. The terminal phase rate constant (k) was calculated as the negative of the slope of the log-linear terminal portion of the serum concentration-time curve using linear regression. The terminal phase half-life, $t_{1/2}$, was calculated as $0.693/k$.

The area under the serum concentration-time curve from time 0 to the time of final quantifiable sample [$AUC(t_f)$] was calculated using the linear trapezoidal rule. $AUC(t_f)$ was then extrapolated to infinity (I) as follows:

$$AUC(I) = AUC(t_f) + C_{es}(t_f)/k$$

where $C_{es}(t_f)$ is the estimated concentration determined from linear regression at final measurable sampling time, t_f .

Total body clearance, CL , was calculated by the following equation:

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

The apparent volume of distribution at steady-state, V_{dss} , was calculated as:

$$V_{dss} = CL \times MRT$$

where MRT is the mean residence time (adjusted for infusion duration) determined from moment analysis.

The observed single dose plasma concentrations were used for pharmacokinetic modeling and simulation and to project steady-state concentrations for once-a-day (QD) dosing regimen. A nonparameteric superposition method was used for the pharmacokinetic modeling and simulation under the assumption of linear pharmacokinetics (see Gibaldi M, Perrier D., Pharmacokinetics, 2nd ed., New York: Marcel Dekker, Inc., 1982:409-17).

After cessation of infusion of POS IV, posaconazole plasma concentrations declined unusually rapidly, and then, surprisingly, increased subsequently, followed by a slow declining terminal phase (see Figures 1-4). This pharmacokinetic profile is believed to be atypical and unique among known azoles. Moreover, this pharmacokinetic pattern was also observed after the intravenous administration of posaconazole in animals. It is indicative of a rapid distribution of posaconazole to the liver and spleen and subsequent slow release from these tissues. Therefore, as noted in the literature with respect to another pharmaceutically active agent (Townsend RW, Zutshi A, Bekersky I., "Biodistribution of 4-[14C]cholesterol-Ambisome following a single intravenous administration to rats", *Drug Metabolism and Disposition*. 2001;29:681-5), POS IV may be initially sequestered in tissues, such as the liver and spleen, via uptake through the reticuloendothelial system ("RES"). Although not intended to be limited to any single mechanism of action, it is believed that the resulting high concentrations of posaconazole in these tissues due to

sequestration of the drug may contribute to enhanced anti-infective activity, since these tissues are often the sites of infection.

In order to determine the target dosing for intravenous administration, it was necessary to determine a target range for mean C_{avg} and mean C_{max} . Previous studies on orally administered posaconazole are instructive in this regard. Table 14 displays pharmacokinetic data resulting from such oral administration, arranged by quartile based on the observed range of posaconazole plasma concentration values. For each quartile, the response rate for aspergillosis is displayed.

Table 14. Pharmacokinetic Results of Orally Administered Posaconazole

Quartile	Plasma C_{max} (ng/mL)		Plasma C_{avg} (ng/mL) (b)		Response (%)
	Mean (a)	%CV	Mean(a)	%CV	
1	142	51	134	45	24
2	467	27	411	21	53
3	852	15	719	12	53
4	1480	16	1250	28	71
a: n=17, with the exception of Quartile 4 where n=16 b: C_{avg} = average plasma concentration across time points in the same subject					

The table shows that the target mean C_{max} for a response rate of at least 50% should be in the range of 467 to 1480 ng/mL, or higher. The pharmacokinetic modeling and steady-state projection based on the pharmacokinetic results of POS IV once-a-day (QD) dosing regimen show

that the projected posaconazole mean $C_{\max}$ at a 100 mg POS IV QD dose will be 714 ng/mL (see Table 17, 100 mg dose), which exceeds 467 ng/mL, the minimum clinically relevant mean plasma $C_{\max}$. The data in Table 17 suggest that there exists a dose between 50 and 100 mg which will result in the minimum clinically relevant mean plasma $C_{\max}$ of about 467. However, in terminal disease states, it is desirable to treat the patient with the maximum tolerated dose. Thus, having established that a dose of 100 mg is projected to achieve the minimum clinically relevant mean plasma $C_{\max}$, it may be desirable to dose at higher quantities, *e.g.*, 200 mg, 400 mg, or 600 mg, subject to tolerability.

After intravenous administration of POS IV formulation, posaconazole was slowly eliminated from plasma with an average terminal half-life of 21 to 39 hours. The half-life was higher at the higher dose compared to that at lower dose groups (see Tables 15 and 16), in a range of about 15 hours (with a 100mg dose) to about 51 hours (with a 400mg dose). A long half-life is desirable as it provides the sustained and high plasma concentration of antifungal agent over the entire dosing interval, likely contributing to better antifungal activity. The systemic clearance appeared to decrease with increasing doses and ranged from 13 to 6 L/hr (see Tables 15 and 16). The mean volume of distribution was large (326 to 408 L) exceeding total body water volume of about 40 L. This suggests extensive tissue distribution and penetration into the tissues, a

characteristic that likely contributes to enhanced anti-infective activity. The range in the data for V_{dss} was from 219 to 516L. This is consistent with the coefficient of variation of the data, which suggests that the volume distribution could have a range of 200 to 500 L.

The preferable ratios of blood to plasma posaconazole C_{max} and AUC values are shown in Tables 18 and 19. Overall posaconazole exposure (AUC) was higher in plasma compared to that in blood (see Tables 18 and 19 - AUC ratio). However, the posaconazole concentrations were greater in blood than in plasma during the infusion and approximately up to 1 hr post-infusion (see Figures 3 and 4; Tables 18 and 19, C_{max} ratio). These unique differences between blood and plasma concentrations may contribute to the preferential sequestration of posaconazole in the liver and spleen, as previously noted. The coefficient of variation of the data suggests that the ratio of blood to plasma posaconazole C_{max} could have a range of 1.8 to 3.5 for single dose infused over 1 hour to deliver 25-600 mg of posaconazole. The coefficient of variation of the data suggests that the ratio of blood to plasma posaconazole C_{max} could have a range of 1.0 to 2.3 at steady state when posaconazole is infused over about 1 hour, and repeated on a 24-hour basis, to deliver 25-600 mg of posaconazole. A ratio different than that shown in Table 18 may provide different distribution properties that could translate into differences in anti-infective activity.

Table 15. Mean (n=9) Posaconazole Blood Pharmacokinetic Parameters in Subjects after a Single-dose 1 hr IV Infusion of Posaconazole IV Formulation												
Parameter	25 mg		50 mg		100 mg		200 mg		400 mg		600 mg	
	Mean	CV(%)	Mean	CV(%)	Mean	CV(%)	Mean	CV(%)	Mean	CV(%)	Mean	CV(%)
C _{max} (ng/mL)	244	18	540	11	1130	22	2150	8	4330	14	4410	9
T _{max} ^a (hr)	1	-	1	-	1	-	1	-	1	-	1.25	-
range	0.5-1.0		0.5-1.0		0.5-1.0		0.5-1.0		0.25-1.0		0.5-1.25	
AUC _(0-t) (ng.hr/mL)	1450	28	3370	16	8110	21	19500	20	44800	23	76300	15
AUC _(0-∞) (ng.hr/mL)	1680	27	3620	17	8630	22	20700	21	50900	29	87300	16
t _{1/2} (hr)	21.1	25	22.6	19	27.8	23	26.5	19	37.5	31	39.0	22
CL (L/hr)	15.7	23	14.2	18	12.3	31	10.1	24	8.33	23	7.01	14
V _{dss} (L)	408	14	395	11	408	12	379	19	427	22	393	24
a: median												

Table 16. Mean (n=9) Posaconazole Plasma Pharmacokinetic Parameters in Subjects after a Single-dose 1 hr IV Infusion of Posaconazole IV Formulation												
Parameter	25 mg		50 mg		100 mg		200 mg		400 mg		600 mg	
	Mean	CV(%)	Mean	CV(%)	Mean	CV(%)	Mean	CV(%)	Mean	CV(%)	Mean	CV(%)
C _{max} (ng/mL)	103	25	206	26	426	25	898	27	1780	21	1850	21
T _{max} ^a (hr)	1	-	1	-	1	-	1	-	1	-	1.25	-
range	0.5-1.0		0.25-4.0		0.5-1.0		0.25-1.0		0.5-1.0		1.0-10.0	
AUC _(0-t) (ng.hr/mL)	1820	35	4490	18	9320	22	23300	21	49000	29	83700	16
AUC _(0-∞) (ng.hr/mL)	2040	34	4740	18	9890	24	24700	23	55400	36	96700	18
t _{1/2} (hr)	21.4	18	21.7	23	26.5	25	27.1	22	35.4	29	39.4	23
CL (L/hr)	13.3	29	10.9	21	10.9	37	8.57	27	7.84	27	6.36	16
V _{dss} (L)	396	20	331	12	389	13	324	18	378	22	356	23
a: median												

97

72

Table 17. Mean Projected Steady-state Plasma and Blood Posaconazole PK Parameters in Subjects Receiving a Dally Dose of POS IV infusion over 1-1.25 hr

Dose (mg)	Plasma				Blood			
	C _{max} (ng/mL)		AUC (0-24 hr) (ng.hr/mL)		C _{max} (ng/mL)		AUC (0-24 hr) (ng.hr/mL)	
	Mean	CV, %	Mean	CV, %	Mean	CV, %	Mean	CV, %
25	155	26	1960	36	281	18	1580	29
50	335	16	4690	19	628	10	3560	17
100	714	23	9840	24	1360	21	8570	22
200	1670	22	24600	23	2760	9	20600	21
400	3540	27	54500	35	5870	12	50000	28
600	5100	16	94900	17	7260	10	85800	16

Table 18. Ratio of Mean Blood and Plasma Posaconazole PK Parameters In Subjects receiving a Single Dose of POS IV infusion over 1-1.25 hr

Dose (mg)	Blood/Plasma Ratio			
	C _{max}		AUC (l)	
	Mean	CV, %	Mean	CV, %
25	2.42	17	0.839	7
50	2.76	25	0.772	13
100	2.71	13	0.878	6
200	2.50	18	0.844	6
400	2.50	19	0.933	8
600	2.45	17	0.904	5

Table 19. Ratio of Mean Projected Steady-state Blood and Plasma Posaconazole PK Parameters In Subjects receiving a Dally Dose of POS IV infusion over 1-1.25 hr

Dose (mg)	Blood/Plasma Ratio			
	Cmax		AUC (τ)	
	Mean	CV, %	Mean	CV, %
25	1.85	12	0.822	9
50	1.90	15	0.766	13
100	1.93	12	0.877	6
200	1.70	13	0.843	7
400	1.72	19	0.932	8
600	1.44	10	0.908	5

It is to be understood that all formulations that are bioequivalent to those disclosed herein are also within the scope of the present invention.

The present invention is not to be limited in scope by the specific embodiments described herein. Indeed, various modifications of the invention in addition to those described herein will become apparent to those skilled in the art from the foregoing description. Such modifications are intended to fall within the scope of the appended claims.

Various publications are cited herein, the disclosures of which are incorporated by reference in their entireties.

What is claimed:

1. A formulation comprising a suspension of posaconazole, stabilized by a phospholipid, in a mixture comprising water, a thermoprotectant, and a buffer system.
2. The formulation of Claim 1 wherein said water has been removed by lyophilization.
3. The formulation of Claim 1 wherein said formulation has been sterilized by autoclaving.
4. The formulation of Claim 1 wherein said formulation has been sterilized by irradiation.
5. The formulation of Claim 1 wherein said buffer system comprises sodium phosphate.
6. The formulation of Claim 1 wherein said buffer system comprises an organic buffer.
7. The formulation of Claim 1 wherein said buffer system comprises at least one of histidine, citric acid, glycine, sodium citrate, ammonium sulfate, or acetic acid.
8. The formulation of Claim 1 wherein said buffer system maintains a pH of about 3.0 to about 9.0.
9. The formulation of Claim 1 wherein said buffer system maintains a pH of about 6.0 to about 8.0.
10. The formulation of Claim 1 wherein said buffer system maintains a pH of about 6.4 to about 7.6.

11. The formulation of Claim 1 wherein said phospholipid comprises a natural phospholipid.
12. The formulation of Claim 1 wherein said phospholipid comprises a synthetic phospholipid.
13. The formulation of Claim 1 wherein said phospholipid comprises a natural phospholipid and a synthetic phospholipid.
14. The formulation of Claim 1 wherein said phospholipid comprises 1-palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (POPC).
15. The formulation of Claim 1 wherein said thermoprotectant comprises trehalose.
16. The formulation of Claim 1 wherein said phospholipid comprises 1-palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (POPC), said thermoprotectant comprises trehalose, and said buffer system comprises sodium phosphate.
17. The formulation of Claim 1 wherein said posaconazole has a particle size distribution whose median value is between about 1.0 and about 8.0 microns, with not more than about 3000 particles of 10 microns or greater size and not more than about 300 particles of 25 microns or greater size.
18. The formulation of Claim 1 wherein said posaconazole has a particle size distribution whose median value is between about 1.0 and about 5.0 microns, with not more than about 3000 particles of 10 microns or greater size and not more than about 300 particles of 25 microns or greater size.

19. The formulation of Claim 1 wherein said posaconazole has a particle size distribution whose median value is between about 1.2 and about 4.5 microns, with not more than about 3000 particles of 10 microns or greater size and not more than about 300 particles of 25 microns or greater size.

20. The formulation of Claim 16 whose ingredients comprise:

<u>Ingredient</u>	<u>Concentration range</u>
Posaconazole	about 50 mg/ml
POPC	about 40 mg/ml
Sodium Phosphate, monobasic, monohydrate, USP	0.345 mg/ml
Sodium Phosphate, dibasic, anhydrous, USP	1.065
Trehalose	250 mg/ml
Water for Injection, USP q.s. ad	1 ml

21. The formulation of Claim 16 whose ingredients comprise:

<u>Ingredient</u>	<u>Concentration range</u>
Posaconazole	about 1 to about 100 mg/ml
POPC	about 10 to about 60

7.7

	mg/ml
Sodium Phosphate,	about 0.01 to about 0.6
monobasic, monohydrate,	mg/ml
USP	
Sodium Phosphate, dibasic,	about 0.04 to about 1.5
anhydrous, USP	mg/ml
Trehalose	about 10 to about 300
	mg/ml
Water for Injection, USP q.s.	about 1 ml
ad	

22. The formulation of Claim 16 whose ingredients comprise:

<u>Ingredient</u>	<u>Concentration range</u>
Posaconazole	about 40 to about 60
	mg/ml
POPC	about 20 to about 50
	mg/ml
Trehalose	about 100 to about 250
	mg/ml
Water for Injection, USP q.s.	about 1 ml
ad	

23. The formulation of Claim 7 whose ingredients comprise:

<u>Ingredient</u>	<u>Concentration</u>
Posaconazole	50 mg/ml
POPC	40 mg/ml
Histidine	3 mg/ml
Citric acid monohydrate	0.24 mg/ml
Trehalose	250 mg/ml
Water q.s. ad	1 ml

at a pH of about 6.4.

24. The formulation of Claim 1 further comprising an antioxidant.

25. The formulation of Claim 24, wherein the antioxidant comprises propyl gallate at a concentration of about 0.02 to about 0.005 mg/ml.

26. The formulation of Claim 24, wherein the antioxidant comprises butylated hydroxytoluene at a concentration of about 0.1 to about 0.02 mg/ml.

27. The formulation of Claim 24, wherein the antioxidant comprises alpha-D-tocopherol at a concentration of about 0.5 to about 0.01 mg/ml.

28. The formulation of Claim 24 whose ingredients comprise:

<u>Ingredient</u>	<u>Concentration</u>
Posaconazole	50 mg/ml
POPC	40 mg/ml
Histidine	3 mg/ml
Citric acid monohydrate	0.24 mg/ml

Propyl gallate	0.01 mg/ml
Butylated hydroxytoluene	0.05 mg/ml
Trehalose	250 mg/ml
Water q.s. ad	1 ml

at a pH of about 6.4.

29. The formulation of Claim 24 whose ingredients comprise:

<u>Ingredient</u>	<u>Concentration</u>
Posaconazole	50 mg/ml
POPC	40 mg/ml
Histidine	3 mg/ml
Citric acid monohydrate	0.24 mg/ml
Alpha-D-tocopherol	0.05 mg/ml
Trehalose	250 mg/ml
Water q.s. ad	1 ml

at a pH of about 6.5.

30. The formulation of Claim 1 wherein the wt. ratio of phospholipid to posaconazole is between about 60:1 and about 1:10.

31. The formulation of Claim 1 wherein the wt. ratio of phospholipid to posaconazole is between about 1:1 and about 1:5.

32. The formulation of Claim 1 wherein the wt. ratio of phospholipid to posaconazole is between about 1:1 and about 4:5.

33. The formulation of Claim 1 wherein the wt. ratio of thermoprotectant to posaconazole is between about 300:1 and about 1:10.
34. The formulation of Claim 1 wherein the wt. ratio of thermoprotectant to posaconazole is between about 1:1 and about 6:1.
35. The formulation of Claim 1 wherein the wt. ratio of thermoprotectant to phospholipid is between about 30:1 and about 1:6.
36. The formulation of Claim 1 wherein the wt. ratio of thermoprotectant to phospholipid is between about 5:4 and about 30:4.
37. A method of treating or preventing an infection in an animal in need thereof which comprises administering to said animal an effective amount of the formulation of Claim 20.
38. The method of Claim 37 wherein said infection is caused by a fungus or a parasite.
39. The method of Claim 37 wherein said infection is one or more selected from the group consisting of:
- oropharyngeal or esophageal candidiasis;
 - refractory oropharyngeal and esophageal candidiasis;
 - invasive aspergillosis, candidiasis, fusariosis, scedosporiosis, infections due to dimorphic fungi , zygomycosis, and invasive infections due to rare molds and yeasts;
 - invasive mycoses in patients who are refractory to, or intolerant of, other therapies;

Candidiasis, invasive mold infections in patients who have undergone intensive chemotherapy and/or radiation therapy for hematologic malignancies, bone marrow or peripheral stem cell transplant conditioning regimens, and patients receiving combination immunosuppressive therapy for the treatment of acute or chronic graft-versus-host disease or prevention of solid organ transplantation; Chagas disease; and, Leishmaniasis.

40. A method of treating or preventing an infection in an animal in need thereof which comprises administering to said animal an effective amount of the formulation of any of Claims 1, 21, 22, 23, 28 and 29.

41. The method of Claim 40 wherein said infection is caused by a fungus or a parasite.

42. The method of Claim 40 wherein said infection is one or more selected from the group consisting of:

oropharyngeal or esophageal candidiasis;

refractory oropharyngeal and esophageal candidiasis;

invasive aspergillosis, candidiasis, fusariosis, scedosporiosis,

infections due to dimorphic fungi, zygomycosis, and invasive

infections due to rare molds and yeasts;

invasive mycoses in patients who are refractory to or intolerant of other therapies;

Candidiasis, invasive mold infections in patients who have undergone intensive chemotherapy and/or radiation therapy for

hematologic malignancies, bone marrow or peripheral stem cell transplant conditioning regimens, and patients receiving combination immunosuppressive therapy for the treatment of acute or chronic graft-versus-host disease or prevention of solid organ transplantation; Chagas disease; and, Leishmaniasis.

43. The method of Claim 37 wherein said formulation is administered intravenously.

44. The method of Claim 37 wherein said formulation is administered intramuscularly, subcutaneously, ophthalmically, subconjunctivally, intraocularly, via anterior eye chamber injection, intravitreally, intraperitoneally, intrathecally, intracystically, intrapleurally, intranasally, topically, via wound irrigation, intradermally, intrabuccally, intra-abdominally, intra-articularly, intra-aurally, intrabronchially, intracapsularly, intrameningeally, intrapulmonarily, via inhalation, via endotracheal or endobronchial installation, via direct installation into pulmonary cavities, intraspinally, intrasynovially, intrathoracically, via thoracostomy irrigation, vaginally, epidurally, rectally, intracisternally, intravascularly, intraventricularly, intraosseously, via irrigation of infected bone, and via application as part of any admixture with cement for prosthetic devices.

45. The method of Claim 40 wherein said formulation is administered intravenously.

46. The method of Claim 40 wherein said formulation is administered intramuscularly, subcutaneously, ophthalmically, subconjunctivally, intraocularly, via anterior eye chamber injection, intravitreally, intraperitoneally, intrathecally, intracystically, intrapleurally, intranasally, topically, via wound irrigation, intradermally, intrabuccally, intra-abdominally, intra-articularly, intra-aurally, intrabronchially, intracapsularly, intrameningeally, intrapulmonarily, via inhalation, via endotracheal or endobronchial installation, via direct installation into pulmonary cavities, intraspinally, intrasynovially, intrathoracically, via thoracostomy irrigation, vaginally, epidurally, rectally, intracisternally, intravascularly, intraventricularly, intraosseously, via irrigation of infected bone, or via application as part of any admixture with cement for prosthetic devices.

47. The formulation of Claim 20, further comprising a second active ingredient selected from one or more of the group consisting of: antifungals; amphotericin B; deoxycholate amphotericin B; flucytosine; terbinafine; antibacterials; antivirals; steroids; nonsteroidal anti-inflammatory drugs ("NSAIDs"); chemotherapeutics; and anti-emetics.

48. The formulation of any of Claims 1, 21, 22, 23, 28 and 29 further comprising a second active ingredient selected from one or more of the group consisting of: antifungals; amphotericin B; deoxycholate amphotericin B; flucytosine; terbinafine; antibacterials; antivirals; steroids; nonsteroidal anti-inflammatory drugs ("NSAIDs"); chemotherapeutics; and anti-emetics.

49. The method of Claim 37 further comprising administering a second active ingredient selected from one or more of the group consisting of: antifungals; amphotericin B; deoxycholate amphotericin B; flucytosine; terbinafine; antibacterials; antivirals; steroids; nonsteroidal anti-inflammatory drugs ("NSAIDs"); chemotherapeutics; and anti-emetics.

50. The method of Claim 40 further comprising administering a second active ingredient selected from one or more of the group consisting of: antifungals; amphotericin B; deoxycholate amphotericin B; flucytosine; terbinafine; antibacterials; antivirals; steroids; nonsteroidal anti-inflammatory drugs ("NSAIDs"); chemotherapeutics; and, anti-emetics.

51. The formulation of Claim 1, further characterized by providing a mean maximum plasma concentration (C_{max}) of posaconazole of at least about 467 ng/ml at steady state, and a mean plasma Area Under the Curve over 24 hours (AUC) value of posaconazole of at least about 9840 ng·hr/ml at steady state, when said formulation is infused over about 1 hour to deliver 100 mg of posaconazole, and repeated at an interval of about 24 hours.

52. The formulation of Claim 1, further characterized by providing a mean maximum plasma concentration (C_{max}) of posaconazole of at least about 852 ng/ml at steady state, and a mean plasma Area Under the Curve over 24 hours (AUC) value of posaconazole of at least about 24,600 ng·hr/ml at steady state, when said formulation is infused over about 1 hour to deliver 200 mg of posaconazole, and repeated at an interval of about 24 hours.

53. The formulation of Claim 1, further characterized by providing a mean maximum plasma concentration (C_{max}) of posaconazole of at least about 1480 ng/ml at steady state, and a mean plasma Area Under the Curve over 24 hours (AUC) value of posaconazole of at least about 24,600 ng·hr/ml at steady state, when said formulation is infused over about 1 hour to deliver at least 200 mg of posaconazole, and repeated at an interval of about 24 hours.

54. The formulation of Claim 1, further characterized by providing, after administration of a dosage of about 100 mg of said posaconazole, at least one of: a mean plasma half-life in a range of about 14.9 to about 38.4 hours; and a mean plasma steady state volume of distribution of about 200-500 L.

55. The formulation of Claim 1, further characterized as providing, after administration of a dosage of about 200 mg of said posaconazole, at least one of: a mean plasma half-life of about 18.7 to about 35.5 hours; and a mean plasma steady state volume of distribution of about 200-500 L.

56. The formulation of Claim 1, further characterized as providing, after administration of a dosage of about 400 mg of said posaconazole, at least one of: a mean plasma half-life of about 18.5 to about 51.4 hours; and a mean plasma steady state volume of distribution of about 200-500 L.

57. The formulation of Claim 1, further characterized as providing, after administration of a dosage of about 600 mg of said posaconazole, at least one of: a mean plasma half-life of about 27.2 to about 50.6 hours; and a mean plasma steady state volume of distribution of about 200-500 L.

58. The formulation of Claim 1, further characterized as providing a mean posaconazole blood concentration profile substantially similar to that of Figure 1, when said formulation is infused over about 1 hour to deliver 25-600 mg of posaconazole.

59. The formulation of Claim 1, further characterized as providing a mean posaconazole plasma concentration profile substantially similar to that of Figure 2, when said formulation is infused over about 1 hour to deliver 25-600 mg of posaconazole.

60. The formulation of Claim 1, further characterized as providing a ratio of mean posaconazole blood C_{max} to mean posaconazole plasma C_{max} of between about 1.5 and about 3.8, when a single dose of said formulation is infused over about 1 hour to deliver 25-600 mg of posaconazole.

61. The formulation of Claim 1, further characterized as providing a ratio of mean posaconazole blood C_{max} to mean posaconazole plasma C_{max} of between about 2.1 and about 3.3, when a single dose of said formulation is infused over about 1 hour to deliver 25 mg of posaconazole.

62. The formulation of Claim 1, further characterized as providing a ratio of mean posaconazole blood C_{max} to mean posaconazole plasma C_{max} of between about 1.9 and about 3.8, when a single dose of said formulation is infused over about 1 hour to deliver 50 mg of posaconazole.

63. The formulation of Claim 1, further characterized as providing a mean posaconazole blood C_{max} to mean posaconazole plasma C_{max} of between about 2.2 and about 3.3, when a single dose of said formulation is infused over about 1 hour to deliver 100 mg of posaconazole.

64. The formulation of Claim 1, further characterized as providing a ratio of mean posaconazole blood C_{max} to mean posaconazole plasma C_{max} of between about 1.5 and about 3.2, when a single dose of said formulation is infused over about 1 hour to deliver 200 mg of posaconazole.

65. The formulation of Claim 1, further characterized as providing a ratio of mean posaconazole blood C_{max} to mean posaconazole plasma C_{max} of between about 1.7 and about 3.3, when a single dose of said formulation is infused over about 1 hour to deliver 400 mg of posaconazole.

66. The formulation of Claim 1, further characterized as providing a ratio of mean posaconazole blood C_{max} to mean posaconazole plasma C_{max} of between about 1.9 and about 3.1, when a single dose of said formulation is infused over about 1 hour to deliver 600 mg of posaconazole.

67. The formulation of Claim 1, further characterized as providing a ratio of mean posaconazole blood C_{max} to mean posaconazole plasma C_{max} of between about 1.2 and about 2.5, at steady state when said formulation is infused over about 1 hour to deliver 25-600 mg of posaconazole, and repeated on a 24-hour basis.

68. The formulation of Claim 1, further characterized as providing a ratio of mean posaconazole blood $C_{\max}$ to mean posaconazole plasma $C_{\max}$ of between about 1.5 and about 2.3, at steady state when said formulation is infused over about 1 hour to deliver 25 mg of posaconazole, and repeated on a 24-hour basis.

69. The formulation of Claim 1, further characterized as providing a ratio of mean posaconazole blood $C_{\max}$ to mean posaconazole plasma $C_{\max}$ of between about 1.5 and about 2.4, at steady state when said formulation is infused over about 1 hour to deliver 50 mg of posaconazole, and repeated on a 24-hour basis.

70. The formulation of Claim 1, further characterized as providing a ratio of mean posaconazole blood $C_{\max}$ to mean posaconazole plasma $C_{\max}$ of between about 1.7 and about 2.5, at steady state when said formulation is infused over about 1 hour to deliver 100 mg of posaconazole, and repeated on a 24-hour basis.

71. The formulation of Claim 1, further characterized as providing a ratio of mean posaconazole blood $C_{\max}$ to mean posaconazole plasma $C_{\max}$ of between about 1.2 and about 2.0, at steady state when said formulation is infused over about 1 hour to deliver 200 mg of posaconazole, and repeated on a 24-hour basis.

72. The formulation of Claim 1, further characterized as providing a ratio of mean posaconazole blood $C_{\max}$ to mean posaconazole plasma $C_{\max}$ of between about 1.2 and about 2.2, at steady state when said

formulation is infused over about 1 hour to deliver 400 mg of posaconazole, and repeated on a 24-hour basis.

73. The formulation of Claim 1, further characterized as providing a ratio of mean posaconazole blood C_{max} to mean posaconazole plasma C_{max} of between about 1.3 and about 1.7, at steady state when said formulation is infused over about 1 hour to deliver 600 mg of posaconazole, and repeated on a 24-hour basis.

74. The method of Claim 37, wherein said animal is a human.

75. The method of Claim 37, wherein said animal is a non-human.

76. The method of Claim 40, wherein said animal is a human.

77. The method of Claim 40, wherein said animal is a non-human.

78. The formulation of Claim 1, further characterized as being bioequivalent to the formulation of any of Claims 1, 20, 21, 22, 23, 28 or 29.

79. The method of claim 37, further comprising administering a bolus loading dose of said formulation and then administering an intravenous maintenance dose of said formulation.

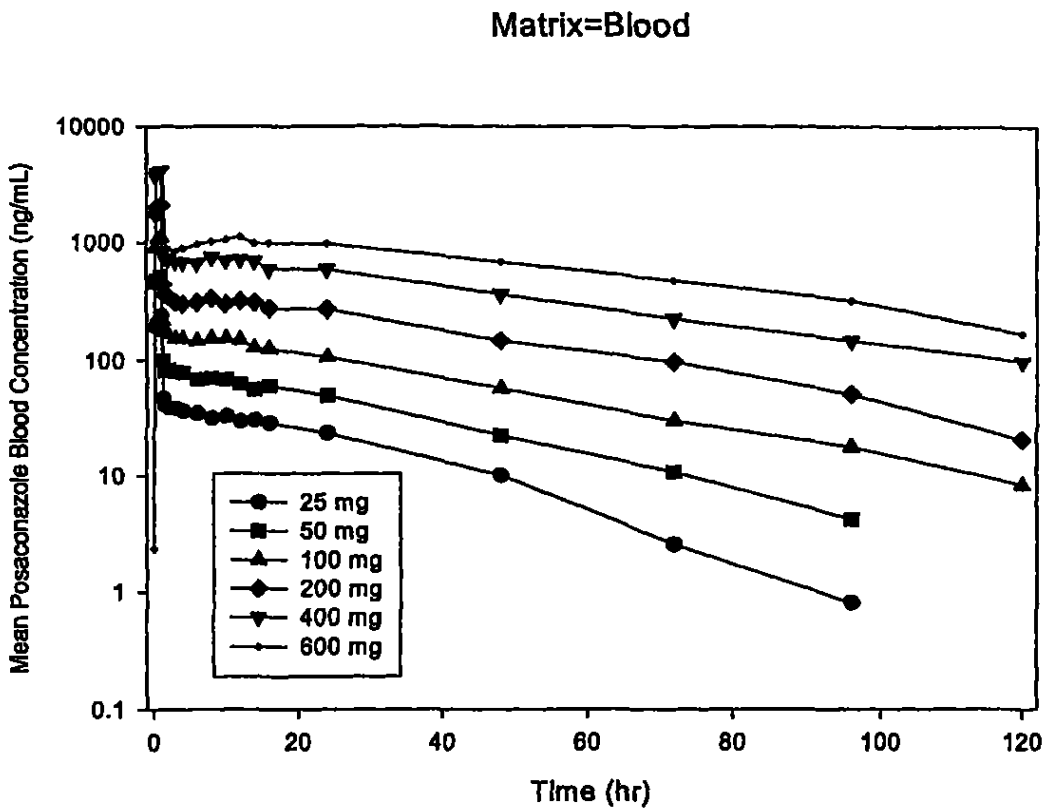
80. A method of treating or preventing an infection in an animal in need thereof which comprises administering to said animal an effective amount of posaconazole to provide a mean maximum plasma concentration (C_{max}) of posaconazole of at least about 467 ng/ml at steady state, and a mean plasma Area Under the Curve over 24 hours (AUC) value of posaconazole of at least about 9840 ng·hr/ml at steady state,

90 ~~80~~

when said formulation is infused over about 1 hour to deliver 100 mg of posaconazole, and repeated at an interval of about 24 hours.

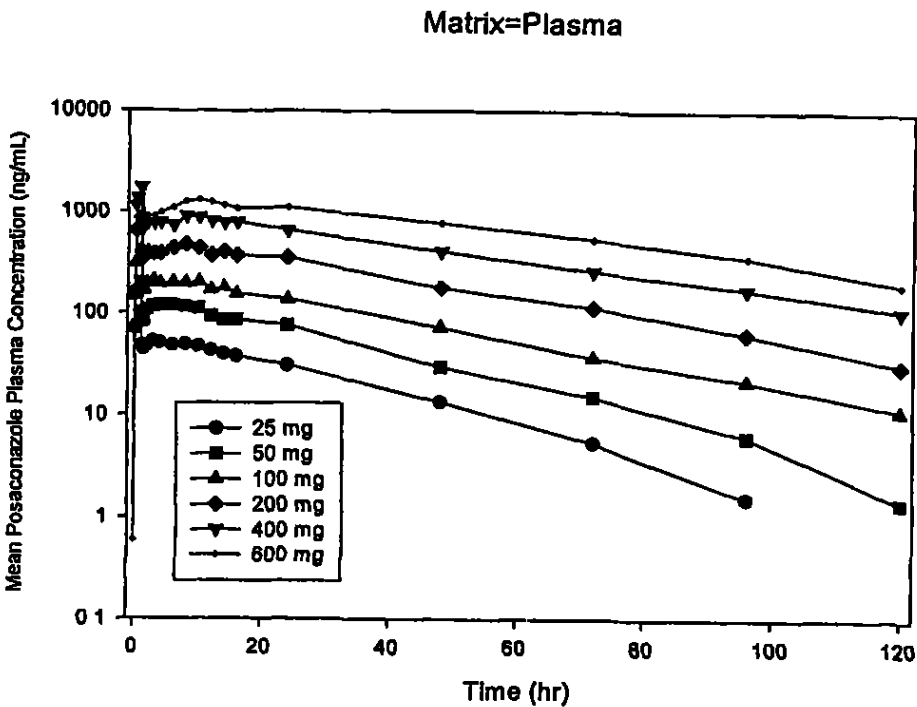
91

Figure 1



92

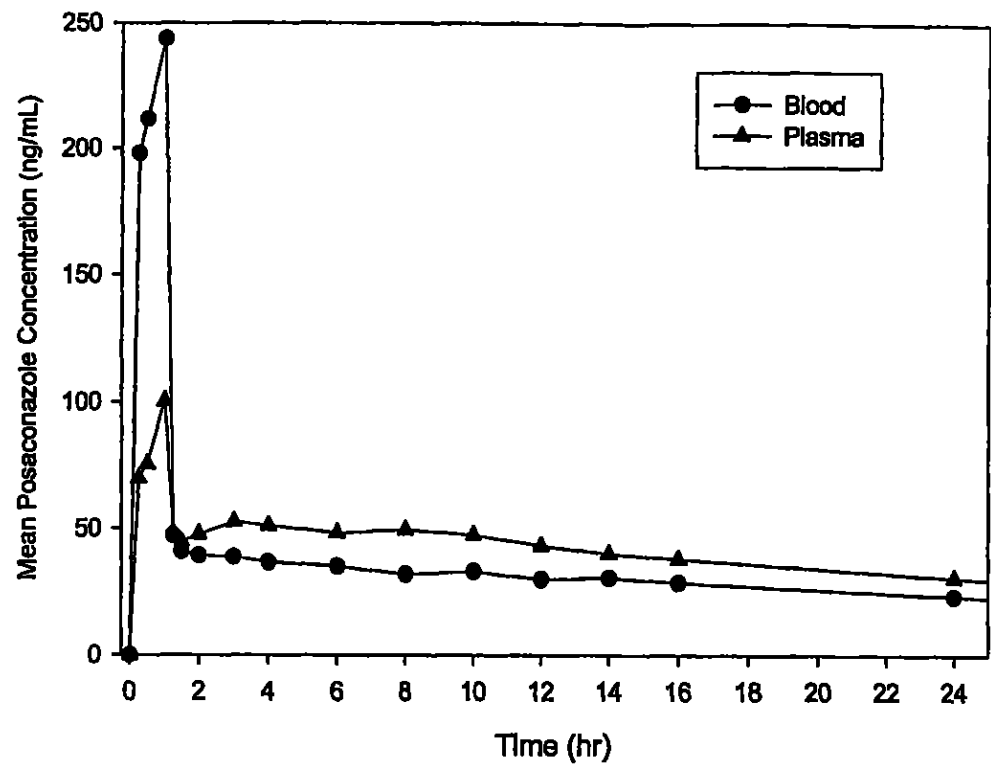
Figure 2



93

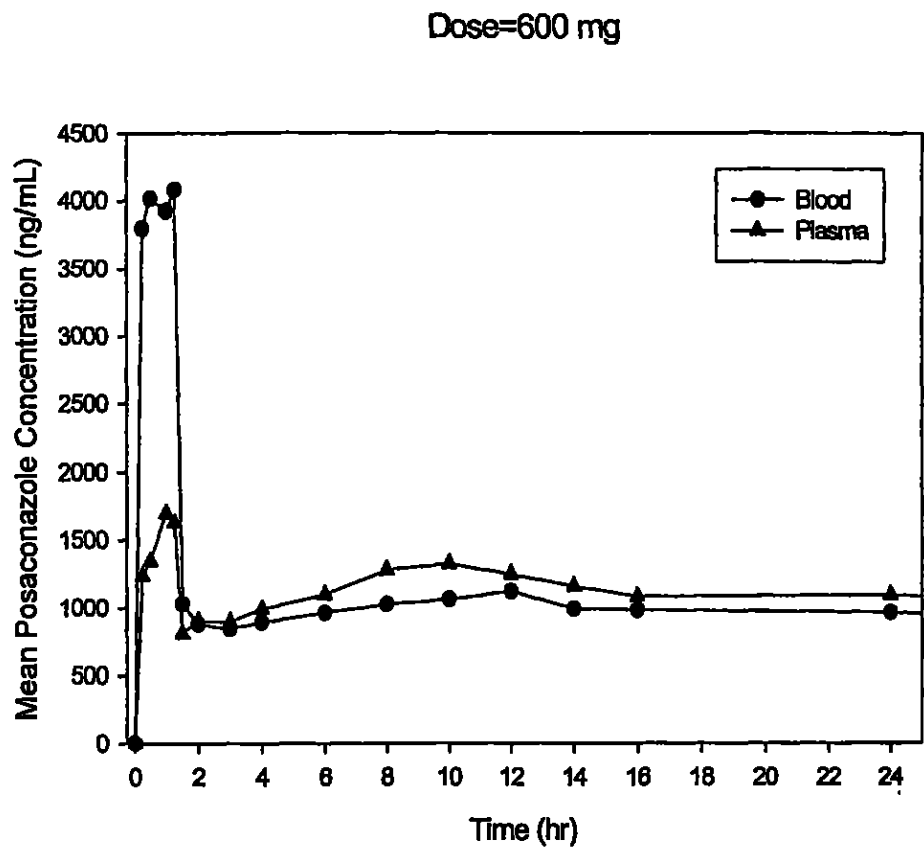
Figure 3

Dose=25 mg



94

Figure 4



COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS INYECTABLES DE
POSACONAZOL CON PARTÍCULAS ESTABILIZADAS

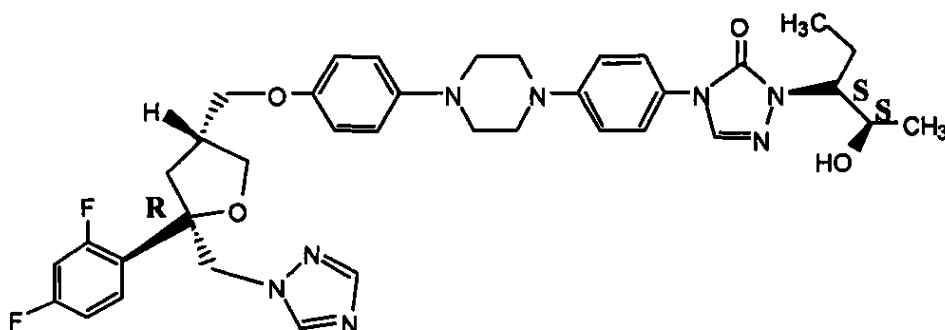
La presente solicitud reclama los beneficios prioritarios de la solicitud
5 número 60/575,126 presentada el 28 de mayo de 2004, cuya divulgación
se incluye en su totalidad en la presente por referencia.

ÁMBITO DE LA INVENCION

La presente invención está relacionada con formulaciones que son útiles
para el tratamiento de infecciones. En concreto, estas formulaciones
10 incluyen la sustancia farmacéutica activa posaconazol en una suspensión
inyectable, la cual es estable cuando ha sido sometida a esterilización
terminal de vapor y durante la vida en almacenamiento del producto

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 El posaconazol, un agente antifúngico, representado por la siguiente
fórmula química estructural:



ha sido desarrollado como una suspensión oral (40 mg/ml) bajo la
212679 denominación comercial de NOXAFIL® de Schering Corporation,
20 Kenilworth, NJ. Vea por ejemplo, la patente estadounidense número

5,703,079; 5,661,151, WO 02/80678 publicada el 17 de octubre de 2002 y el EP 1 372 394 publicado el 2 de enero de 2004. Adicionalmente se han divulgado otras formulaciones de posaconazol. Una cápsula/pastilla sólida de posaconazol ha sido divulgada en las patentes estadounidenses números 5,972,381 y 5,834,472. Finalmente, se contempla una forma tópica de posaconazol, p. ej., loción, crema, pomada o "esmalte de uñas" basada en otras formulaciones similares, un ejemplo de las cuales es la patente estadounidense número 4,957,730 (PENLAC® provisto por Dermik®).

- 10 Algunos aspectos de la estabilización de partículas micronizadas en composiciones farmacéuticas han sido tratados en la bibliografía. Ver por ejemplo, la patente estadounidense número 5,858,410 que divulga composiciones farmacéuticas que contienen partículas de agentes activos de diámetro promedio inferior a 5 micrones, las cuales han sido
- 15 conminutadas sin previa conversión a una fase fundida, utilizando un homogeneizador de pistón. La solicitud de la patente estadounidense número 10/440,368 divulga el uso de un agente activo de superficie fosfolípido para estabilizar las micro partículas de fenofibrato sólido en una composición farmacéutica administrada por vía oral. La solicitud la
- 20 patente estadounidense número 5,091,188 divulga el uso de fosfolípidos para prevenir coalescencia de los agentes activos microcristalinos en composiciones farmacéuticas inyectables. Entre los ejemplos de fosfolípidos divulgados se incluyen lecitina, ácido fosfatídico, fosfatidil etanolamina, colesterol, estearilamina, glicolípidos y monoglicéridos.

Sin embargo, ninguna de las referencias anteriormente mencionadas divulga una suspensión inyectable de posaconazol, la cual es estable cuando se expone a una esterilización terminal por vapor y durante la vida en almacenamiento del producto. Existe una necesidad para tal formulación ya que es conveniente garantizar la estabilidad física del producto final esterilizado

En algunas aplicaciones, el agua de la formulación ha sido eliminada por liofilización.

En algunas aplicaciones, el animal tratado es humano, mientras que en otras aplicaciones, el animal tratado no es humano.

En algunas aplicaciones, la formulación es una formulación bioequivalente a una divulgada en el presente documento.

En algunas aplicaciones, el método comprende además la administración de una dosis inicial en bolus de la mencionada formulación y luego, la administración de una dosis de mantenimiento de dicha formulación por vía intravenosa.

En algunas aplicaciones, el método comprende administrarle a dicho animal una cantidad efectiva de posaconazol para una concentración en plasma máxima media ($C_{m\acute{a}x}$) de posaconazol de como mínimo 467 ng/ml aproximadamente, en estado estacionario, y un valor medio del área bajo la curva de posaconazol en plasma durante 24 horas (AUC) de como mínimo 9.840 ng·h/ml en estado estacionario, cuando dicha formulación se suministra por infusión durante 1 hora aproximadamente, para

administrar 100 mg de posaconazol, y se repite en un intervalo de 24 horas aproximadamente.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona formulaciones de posaconazol útiles para el tratamiento de infecciones que son estables cuando son expuestas a esterilización terminal por vapor. En particular, una suspensión acuosa de posaconazol inyectable, la cual es suspendida de forma homogénea en un vehículo con la ayuda de un fosfolípido. Adicionalmente se utiliza un agente de protección térmica para reducir el aumento del tamaño de las partículas inducido por el autoclave, así como un sistema tampón para estabilizar el fosfolípido durante la esterilización por autoclave. Las formulaciones proporcionadas se mantienen estables después de 20 minutos de esterilización por autoclave a 121°C y después del almacenamiento posterior a entre 4°C y 40°C durante un periodo mínimo de 6 meses

La presente invención proporciona formulaciones que incluyen una suspensión de posaconazol, estabilizada por un fosfolípido, en una mezcla que contiene un protector térmico y un sistema tampón.

En algunas aplicaciones el sistema tampón contiene fosfato sódico, que se puede suministrar como fosfato sódico monobásico monohidrato, fosfato sódico dibásico anhidro, la combinación de ambos.

En algunas aplicaciones el sistema tampón es un tampón orgánico.

En algunas aplicaciones, el sistema tampón contiene como mínimo uno de los siguientes: histidina, ácido cítrico, glicina, citrato de sodio, sulfato de amonio o ácido acético.

5 En algunas aplicaciones el sistema tampón mantiene un pH de 3,0 a 9,0 aproximadamente

En algunas aplicaciones el sistema tampón mantiene un pH de 6,0 a 8,0 aproximadamente

En algunas aplicaciones el sistema tampón mantiene un pH de 6,4 a 7,6 aproximadamente.

10

En algunas aplicaciones, el fosfolípido contiene un fosfolípido natural.

En algunas aplicaciones, el fosfolípido contiene un fosfolípido sintético.

En algunas aplicaciones, el fosfolípido contiene un fosfolípido natural y un fosfolípido sintético.

15 En algunas aplicaciones el fosfolípido contiene 1-palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfocolina (POPC).

En algunas aplicaciones, el protector térmico incluye trehalosa.

20 En algunas aplicaciones, el fosfolípido contiene 1-palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfocolina (POPC), el protector térmico contiene trehalosa y el sistema tampón contiene fosfato sódico monobásico monohidrato, fosfato sódico dibásico anhidro, o la combinación de fosfato sódico monobásico monohidrato y fosfato sódico dibásico anhidro

En algunas aplicaciones, el posaconazol tiene una distribución granulométrica cuyo valor de la mediana está entre 1,0 y 8,0 micrones

aproximadamente, con no más de unas 3.000 partículas de 10 micrones o de mayor tamaño, ni más de unas 300 partículas de 25 micrones o de mayor tamaño.

En algunas aplicaciones, el posaconazol tiene una distribución

5 granulométrica cuyo valor de la mediana está entre 1,0 y 5,0 micrones aproximadamente, con no más de unas 3.000 partículas de 10 micrones o de mayor tamaño, ni más de unas 300 partículas de 25 micrones o de mayor tamaño.

En algunas aplicaciones, el posaconazol tiene una distribución

10 granulométrica cuyo valor de la mediana está entre 1,2 y 4,5 micrones aproximadamente, con no más de unas 3 000 partículas de 10 micrones o de mayor tamaño, ni más de unas 300 partículas de 25 micrones o de mayor tamaño.

15 En algunas aplicaciones, la formulación tiene ingredientes que incluyen:

<u>Ingrediente</u>	<u>Intervalo de concentraciones</u>
Posaconazol	50 mg/ml aproximadamente
POPC	40 mg/ml aproximadamente
Fosfato sódico monobásico monohidrato, USP	0,345 mg/ml aproximadamente
Fosfato sódico dibásico	1,065

anhidro, USP	
Trehalosa	250 mg/ml
Agua para inyección, USP	1 ml
q.s. ad	

En algunas aplicaciones, la formulación tiene ingredientes que incluyen:

<u>Ingrediente</u>	<u>Intervalo de concentraciones</u>
Posaconazol	de 1 a 100 mg/ml aproximadamente
POPC	de 10 a 60 mg/ml aproximadamente
Fosfato sódico monobásico monohidrato, USP	de 0,01 a 0,6 mg/ml aproximadamente
Fosfato sódico dibásico anhidro, USP	de 0,04 a 1,5 mg/ml aproximadamente
Trehalosa	de 10 a 300 mg/ml aproximadamente
Agua para inyección, USP	1 ml aproximadamente
q s. ad	

En algunas aplicaciones, la formulación tiene ingredientes que incluyen:

<u>Ingrediente</u>	<u>Intervalo de concentraciones</u>
--------------------	-------------------------------------

Posaconazol	de 40 a 60 mg/ml aproximadamente
POPC	de 20 a 50 mg/ml aproximadamente
Trehalosa	de 100 a 250 mg/ml aproximadamente
Agua para inyección, USP	1 ml aproximadamente
q.s. ad	

En algunas aplicaciones, la formulación tiene ingredientes que incluyen:

<u>Ingrediente</u>	<u>Concentración</u>
Posaconazol	50 mg/ml
POPC	40 mg/ml
Histidina	3 mg/ml
Ácido cítrico monohidrato	0,24 mg/ml
Trehalosa	250 mg/ml
Agua q.s. ad	1 ml

a un pH de 6,4 aproximadamente.

En algunas aplicaciones la formulación contiene además un antioxidante

En algunas aplicaciones, el antioxidante contiene galato de propilo a una concentración de 0,02 a 0,005 mg/ml aproximadamente.

En algunas aplicaciones, el antioxidante contiene butil hidroxitolueno a una concentración de 0,1 a 0,02 mg/ml aproximadamente.

- 5 En algunas aplicaciones, el antioxidante contiene D-alfa-tocoferol a una concentración de 0,5 a 0,01 mg/ml aproximadamente.

En algunas aplicaciones, la formulación tiene ingredientes que incluyen

<u>Ingrediente</u>	<u>Concentración</u>
Posaconazol	50 mg/ml
POPC	40 mg/ml
Histidina	3 mg/ml
Ácido cítrico monohidrato	0,24 mg/ml
Galato de propilo	0,01 mg/ml
Butil hidroxitolueno	0,05 mg/ml
Trehalosa	250 mg/ml
Agua q s ad	1 ml

a un pH de 6,4 aproximadamente

- 10 En algunas aplicaciones, la formulación tiene ingredientes que incluyen

<u>Ingrediente</u>	<u>Concentración</u>
Posaconazol	50 mg/ml
POPC	40 mg/ml
Histidina	3 mg/ml
Ácido cítrico monohidrato	0,24 mg/ml

D-alfa-tocoferol	0,05 mg/ml
Trehalosa	250 mg/ml
Agua q.s. ad	1 ml

a un pH de 6,5 aproximadamente.

En algunas aplicaciones, la formulación tiene una proporción de peso de fosfolípido a posaconazol entre 60:1 y 1:10 aproximadamente.

5 En algunas aplicaciones, la formulación tiene una proporción de peso de fosfolípido a posaconazol entre 1:1 y 1:5 aproximadamente.

En algunas aplicaciones, la formulación tiene una proporción de peso de fosfolípido a posaconazol entre 1:1 y 4.5 aproximadamente.

En algunas aplicaciones, la formulación tiene una proporción de peso de protector térmico a posaconazol entre 300:1 y 1:10 aproximadamente.

10 En algunas aplicaciones, la formulación tiene una proporción de peso de protector térmico a posaconazol entre 1.1 y 6:1 aproximadamente.

En algunas aplicaciones, la formulación tiene una proporción de peso de protector térmico a fosfolípido entre 30:1 y 1:6 aproximadamente.

15 En algunas aplicaciones, la formulación tiene una proporción de peso de protector térmico a fosfolípido entre 5:4 y 30:4 aproximadamente.

En algunas aplicaciones, la invención abarca un método de tratamiento o de prevención de una infección en un mamífero que lo necesite, que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad efectiva
20 de la formulación.

En algunas aplicaciones, la infección es causada por un hongo o un parásito.

En algunas aplicaciones, se selecciona la infección del grupo que incluye: candidiasis orofaríngea o esofágica;

5 candidiasis orofaríngea y esofágica refractaria, aspergilosis invasiva, candidiasis, fusariosis, scedosporiosis, infecciones causadas por hongos dimórficos, zigomicosis e infecciones invasivas debidas a mohos y levaduras poco frecuentes;

10 micosis invasivas en pacientes que son refractarios a otras terapias o no las toleran;

Candidiasis, infecciones invasivas por mohos en pacientes que han recibido quimioterapia y/o radioterapia intensivas por cánceres hematológicos, regímenes acondicionadores para trasplante de médula ósea o de células madre periféricas, y pacientes que reciben una terapia
15 combinada de inmunosupresión para el tratamiento del rechazo inverso agudo o crónico o de prevención para el trasplante de un órgano sólido, Enfermedad de Chagas; y, Leishmaniasis

20 En algunas aplicaciones, la invención abarca un método por el que dicha formulación se administra por vía intravenosa.

En algunas aplicaciones, la invención abarca un método por el que dicha formulación es administrada por vía intramuscular, subcutánea, oftálmica, subconjuntival, intraocular, mediante una inyección en la

cámara anterior del ojo, intravítrea, intraperitoneal, intratecal, intraquística, intrapleural, intranasal, tópica, vía irrigación de herida, intradérmica, intrabucal, intraabdominal, intraarticular, intraaural, intrabronquial, intracapsular, intrameningea, intrapulmonar, vía inhalación, vía instalación endotraqueal o endobronquial, vía instalación directa en las cavidades pulmonares, intraespinal, intrasinovial, intratorácica, vía irrigación por toracostomía, vaginal, epidural, rectal, intracisternal, intravascular, intraventricular, intraósea, vía irrigación del hueso infectado y vía aplicación como parte de cualquier mezcla de cemento para dispositivos protésicos.

En algunas aplicaciones, la formulación además contiene un segundo ingrediente activo seleccionado del grupo que incluye: antifúngicos; azoles; anfotericina B; anfotericina B desoxicolato, flucitosina; terbinafina; antibacterianos; antivirales; esteroides, fármacos antiinflamatorios no-esteroides (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, "NSAID"); quimioterapéuticos y antieméticos.

En algunas aplicaciones, la formulación además contiene un segundo ingrediente activo seleccionado del grupo que incluye: antifúngicos; azoles; anfotericina B; anfotericina B desoxicolato; flucitosina; terbinafina; antibacterianos; antivirales; esteroides, fármacos antiinflamatorios no-esteroides (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, "NSAID"); quimioterapéuticos y antieméticos.

En algunas aplicaciones, la invención contiene un segundo ingrediente activo seleccionado del grupo que incluye: antifúngicos; azoles;

anfotericina B; anfotericina B desoxicolato; flucitosina; terbinafina; antibacterianos, antivirales, esteroides, fármacos antiinflamatorios no-esteroides ("NSAID"); quimioterapéuticos y antieméticos.

5 En algunas aplicaciones, la formulación además se caracteriza por proporcionar una concentración en plasma máxima media (C_{max}) de posaconazol de como mínimo 467 ng/ml en estado estacionario, y un valor medio del área bajo la curva de posaconazol en plasma durante 24 horas (AUC) de como mínimo 9.840 ng·h/ml en estado estacionario, cuando dicha formulación es suministrada por infusión durante alrededor de 1 hora para administrar 100 mg de posaconazol, y se repite en un intervalo de 24 horas

En algunas aplicaciones, la formulación además se caracteriza por proporcionar una concentración en plasma máxima media (C_{max}) de posaconazol de como mínimo 852 ng/ml en estado estacionario, y un valor medio del área bajo la curva de posaconazol en plasma durante 24 horas (AUC) de como mínimo 24.600 ng h/ml en estado estacionario, cuando dicha formulación es suministrada por infusión durante alrededor de 1 hora para administrar 200 mg de posaconazol, y se repite en un intervalo de 24 horas

En algunas aplicaciones, la formulación se caracteriza además por proporcionar, después de la administración de una dosis de aproximadamente 100 mg de posaconazol, como mínimo una vida media plasmática media de 14,9 a 38,4 horas aproximadamente, o un volumen

medio de distribución plasmática en estado estacionario de 200 a 500 L aproximadamente.

5 En algunas aplicaciones, la formulación además se caracteriza por proporcionar una concentración en plasma máxima media ($C_{\text{máx}}$) de posaconazol de como mínimo 1.480 ng/ml en estado estacionario, y un valor medio del área bajo la curva de posaconazol en plasma durante 24 horas (AUC) de como mínimo 24.600 ng h/ml en estado estacionario, cuando dicha formulación es suministrada por infusión durante alrededor
10 de 1 hora para administrar como mínimo 200 mg de posaconazol, y se repite en un intervalo de 24 horas.

En algunas aplicaciones, la formulación se caracteriza además por proporcionar, después de la administración de una dosis de
15 aproximadamente 200 mg de posaconazol, como mínimo una vida media plasmática media de 18,7 a 35,5 horas aproximadamente, o un volumen medio de distribución plasmática en estado estacionario de 200-500 L aproximadamente

En algunas aplicaciones, la formulación se caracteriza además por
20 proporcionar, después de la administración de una dosis de aproximadamente 400 mg de posaconazol, como mínimo una vida media plasmática media de 18,5 a 51,4 horas aproximadamente, o un volumen medio de distribución plasmática en estado estacionario de 200-500 L aproximadamente

En algunas aplicaciones, la formulación se caracteriza además por proporcionar, después de la administración de una dosis de aproximadamente 600 mg de posaconazol, como mínimo una vida media plasmática media de 27,2 a 50,6 horas aproximadamente, o un volumen medio de distribución plasmática en estado estacionario de 200-500 L aproximadamente.

En algunas aplicaciones, la formulación se caracteriza además por proporcionar un perfil medio de concentración de posaconazol en sangre sustancialmente similar al perfil representado en el gráfico 1 cuando dicha formulación es suministrada mediante infusión, durante 1 hora aproximadamente, para administrar entre 25 y 600 mg de posaconazol.

En algunas aplicaciones, la formulación se caracteriza además por proporcionar un perfil medio de concentración de posaconazol en plasma sustancialmente similar al perfil representado en el gráfico 2 cuando dicha formulación es suministrada mediante infusión, durante 1 hora aproximadamente, para administrar entre 25 y 600 mg de posaconazol

En algunas aplicaciones, la formulación se caracteriza además por brindar una proporción de $C_{m\acute{a}x}$ media sanguínea a $C_{m\acute{a}x}$ media plasmática de posaconazol de entre 1,5 y 3,8 aproximadamente, cuando se suministra una dosis individual de dicha formulación por infusión durante 1 hora aproximadamente para proporcionar entre 25 y 600 mg de posaconazol

En algunas aplicaciones, la formulación se caracteriza además por brindar una proporción de $C_{m\acute{a}x}$ media sanguínea a $C_{m\acute{a}x}$ media plasmática

de posaconazol de entre 2,1 y 3,3 aproximadamente, cuando se suministra una dosis individual de dicha formulación por infusión durante 1 hora aproximadamente para proporcionar 25 mg de posaconazol.

- 5 En algunas aplicaciones, la formulación se caracteriza además por brindar una proporción de C_{max} media sanguínea a C_{max} media plasmática de posaconazol de entre 1,9 y 3,8 aproximadamente, cuando se suministra una dosis individual de dicha formulación por infusión durante 1 hora aproximadamente para proporcionar 50 mg de posaconazol.

- 10 En algunas aplicaciones, la formulación se caracteriza además por brindar una C_{max} media sanguínea a C_{max} media plasmática de posaconazol de entre 2,2 y 3,3 aproximadamente, cuando se suministra una dosis individual de dicha formulación por infusión durante 1 hora aproximadamente para proporcionar 100 mg de posaconazol.

- 15 En algunas aplicaciones, la formulación se caracteriza además por brindar una proporción de C_{max} media sanguínea a C_{max} media plasmática de posaconazol de entre 1,5 y 3,2 aproximadamente, cuando se suministra una dosis individual de dicha formulación por infusión durante 1 hora aproximadamente para proporcionar 200 mg de posaconazol.

- 20 En algunas aplicaciones, la formulación se caracteriza además por brindar una proporción de C_{max} media sanguínea a C_{max} media plasmática de posaconazol de entre 1,7 y 3,3 aproximadamente, cuando se

suministra una dosis individual de dicha formulación por infusión durante 1 hora aproximadamente para proporcionar 400 mg de posaconazol

5 En algunas aplicaciones, la formulación se caracteriza además por brindar una proporción de C_{max} media sanguínea a C_{max} media plasmática de posaconazol de entre 1,9 y 3,1 aproximadamente, cuando se suministra una dosis individual de dicha formulación por infusión durante 1 hora aproximadamente para proporcionar 600 mg de posaconazol

10 En algunas aplicaciones, la formulación se caracteriza además por brindar una proporción de C_{max} media sanguínea a C_{max} media plasmática de posaconazol de entre 1,2 y 2,5 aproximadamente, en estado estacionario, cuando se suministra dicha formulación por infusión durante 1 hora aproximadamente, y se repite cada 24 horas, para proporcionar 25-600 mg de posaconazol.

15 En algunas aplicaciones, la formulación se caracteriza además por brindar una proporción de C_{max} media sanguínea a C_{max} media plasmática de posaconazol de entre 1,5 y 2,3 aproximadamente, en estado estacionario, cuando se suministra dicha formulación por infusión durante 1 hora aproximadamente, y se repite cada 24 horas, para proporcionar 25 mg de posaconazol.

20 En algunas aplicaciones, la formulación se caracteriza además por brindar una proporción de C_{max} media sanguínea a C_{max} media plasmática de posaconazol de entre 1,5 y 2,4 aproximadamente, en estado

estacionario, cuando se suministra dicha formulación por infusión durante 1 hora aproximadamente, y se repite cada 24 horas, para proporcionar 50 mg de posaconazol.

5 En algunas aplicaciones, la formulación se caracteriza además por brindar una proporción de $C_{\text{máx}}$ media sanguínea a $C_{\text{máx}}$ media plasmática de posaconazol de entre 1,7 y 2,5 aproximadamente, en estado estacionario, cuando se suministra dicha formulación por infusión durante 1 hora aproximadamente, y se repite cada 24 horas, para proporcionar 100 mg de posaconazol.

10 En algunas aplicaciones, la formulación se caracteriza además por brindar una proporción de C_{max} media sanguínea a C_{max} media plasmática de posaconazol de entre 1,2 y 2,0 aproximadamente, en estado estacionario, cuando se suministra dicha formulación por infusión durante 1 hora aproximadamente, y se repite cada 24 horas, para proporcionar 200 mg de posaconazol

15 En algunas aplicaciones, la formulación se caracteriza además por brindar una proporción de C_{max} media sanguínea a C_{max} media plasmática de posaconazol de entre 1,2 y 2,2 aproximadamente, en estado estacionario, cuando se suministra dicha formulación por infusión durante 1 hora aproximadamente, y se repite cada 24 horas, para proporcionar 400 mg de posaconazol.

20 En algunas aplicaciones, la formulación se caracteriza además por brindar una proporción de C_{max} media sanguínea a $C_{\text{máx}}$ media plasmática de posaconazol de entre 1,3 y 1,7 aproximadamente, en estado

estacionario, cuando se suministra dicha formulación por infusión durante 1 hora aproximadamente, y se repite cada 24 horas, para proporcionar 600 mg de posaconazol.

5 **BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS ILUSTRACIONES**

El GRÁFICO 1 muestra los perfiles de concentración media sanguínea/tiempo en voluntarios sanos después de infusiones intravenosas de 1 hora de 25, 50, 100, 200, 400 y 600 mg de posaconazol.

10 El GRÁFICO 2 muestra los perfiles de concentración media plasmática/tiempo en voluntarios sanos después de infusiones intravenosas de 1 hora de 25, 50, 100, 200, 400 y 600 mg de posaconazol.

15 El GRÁFICO 3 muestra los perfiles de concentración media plasmática y sanguínea de posaconazol en voluntarios sanos después de infusiones intravenosas de 1 hora de 25 mg de posaconazol.

El GRÁFICO 4 muestra los perfiles de concentración media plasmática y sanguínea de posaconazol en voluntarios sanos después de infusiones intravenosas de 1 hora de 600 mg de posaconazol.

20

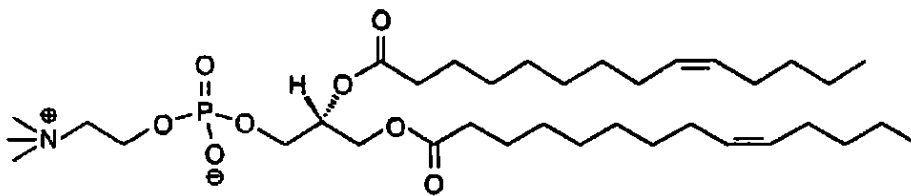
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención incluye formulaciones aptas para ser administradas por vía parenteral, p. ej , inyecciones para tratar una

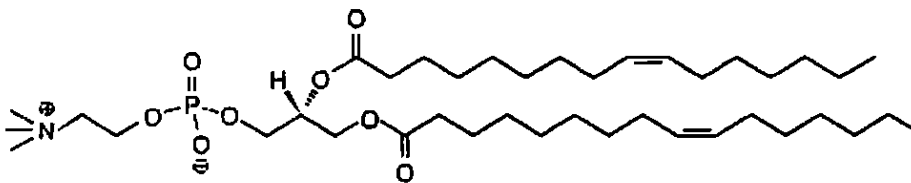
infección. Estas formulaciones comprenden una suspensión de posaconazol estabilizada por un fosfolípido, en una mezcla que contenga la mezcla, agua, un protector térmico y un sistema tampón. La formulación en suspensión es necesaria, ya que el posaconazol es minimamente soluble en agua. Se ha descubierto que los fosfolípidos son surfactantes efectivos para formar suspensiones estables de posaconazol en agua.

Los ejemplos de fosfolípidos insaturados incluyen

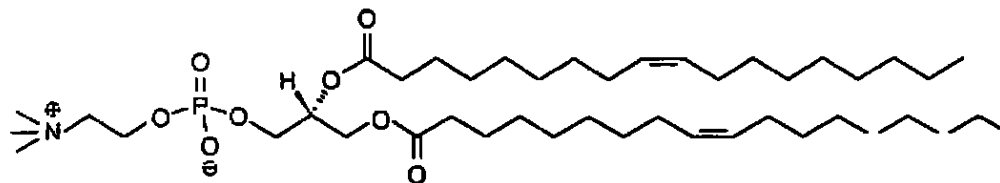
1,2-Miristoleoil-sn-Glicero-3-Fosfocolina



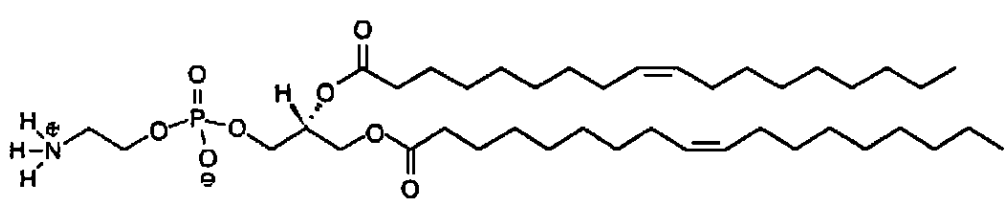
1,2-Palmitoleoil-sn-Glicero-3-Fosfocolina



1,2-Dioleoil-sn-Glicero-3-Fosfocolina (DOPC)



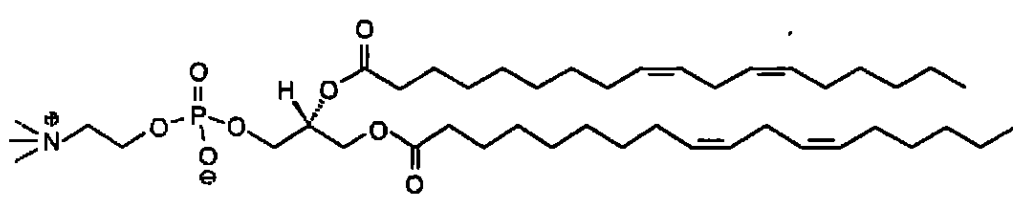
1,2-Dioleoil-sn-Glicero-3-Fosfoetanolamina (DOPE)



Example Polar Lipids

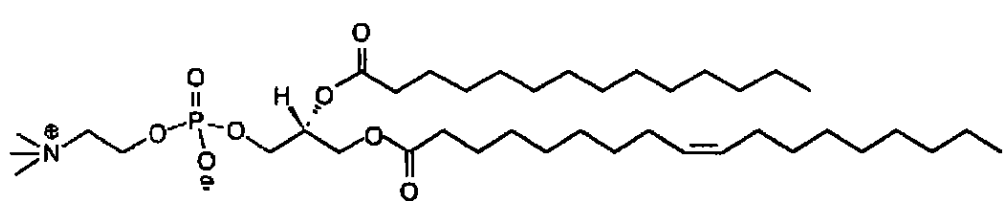
5

1,2-Linoleoil-sn-Glicero-3-Fosfocolina



y

1-Oleoil-2-Miristoil-sn-Glicero-3-Fosfocolina

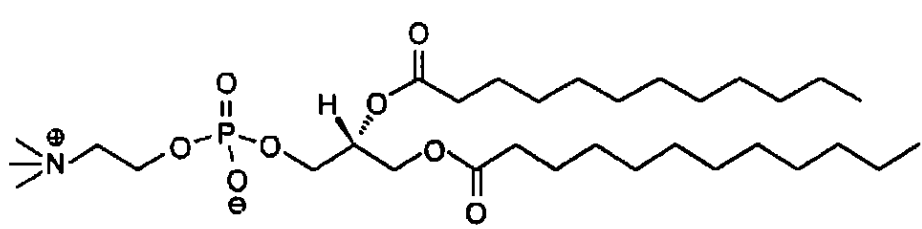


10

o combinaciones de éstos.

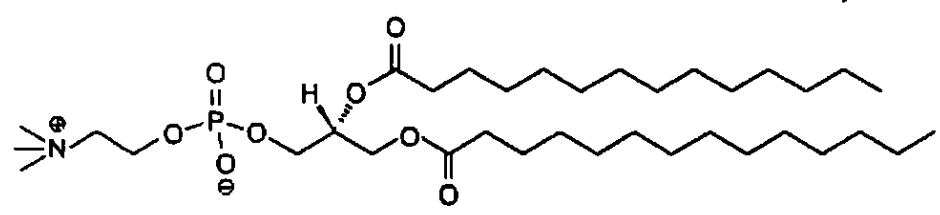
Los ejemplos de fosfolípidos saturados incluyen:

1,2-Dilaúril-sn-Glicero-3-Fosfocolina (DLPC)

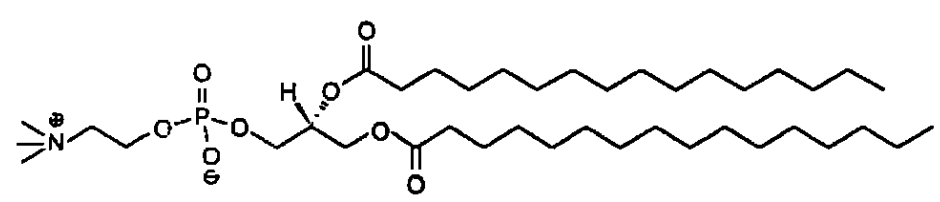


15

1,2-Dimiristoil-sn-Glicero-3-Fosfocolina (DMPC)

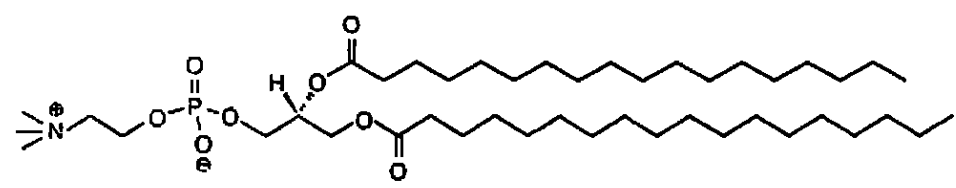


1,2-Dipalmitoil-sn-Glicero-3-Fosfocolina (DPPC)



5

y
1,2-Estearoil-sn-Glicero-3-Fosfocolina (DSPC)



o combinaciones de éstos.

Estos fosfolípidos pueden degradarse cuando son sometidos a las
variaciones de temperatura que se experimentan durante la esterilización
terminal (p ej., esterilización por autoclave), que es un paso necesario
para asegurar la esterilidad de cualquier formulación inyectable. Por
ende, se utiliza el protector térmico para evitar la aglomeración y el
crecimiento de cristales de las partículas de posaconazol durante la
esterilización por autoclave.

10

15

Por lo general, los sistemas tampón parenterales se diseñan para que tengan un pH fisiológico cercano a 7,4. Los fosfolípidos son estables a un intervalo de pH de 6 a 7 aproximadamente. Asimismo, puede ser necesario realizar un ajuste del pH de las formulaciones inyectables, para

5 lograr la compatibilidad fisiológica y, por ejemplo, minimizar así la irritación en la zona de inyección. Además, el índice de hidrólisis de los fosfolípidos puede ser termosensible. Por este motivo, los sistemas tampón de las presentes formulaciones están diseñados para cumplir los requisitos de pH fisiológico y para mantener la estabilidad química,

10 dependiente de la temperatura/pH, de los fosfolípidos de la formulación durante las variaciones de temperaturas elevadas (como las que se experimentan en la esterilización por autoclave), y durante toda la vida en almacenamiento

15 De acuerdo con lo mencionado anteriormente, se descubrió que la POPC, un ingrediente que actúa como estabilizador de la suspensión, era sensible a la esterilización por autoclave. Se idearon ciertos sistemas tampón para controlar la degradación sufrida durante la esterilización por autoclave por las formulaciones de posaconazol que contienen POPC. Por

20 ejemplo, se descubrió que dichas formulaciones eran estables tras 20 minutos de esterilización por autoclave a 121°C. Además, los sistemas tampón estabilizan dichas formulaciones durante el almacenamiento a una temperatura de 4°C a 25°C por un período de al menos 18 meses después de la esterilización por autoclave. De manera similar, podrían

utilizarse otros fosfolípidos similares a la POPC para estabilizar las formulaciones divulgadas en el presente documento. Por ejemplo, los fosfolípidos insaturados con una longitud de cadena acilo que oscile entre C₁₂ y C₂₀ y donde el grado de insaturación de la cadena acilo se sitúe entre 1 y 4, así como los fosfolípidos saturados con una longitud de cadena acilo que oscile entre C₁₂ y C₁₈ resultan útiles para la presente invención.

Se sabe que los fosfolípidos insaturados son propensos a la oxidación; Para evitarla, puede utilizarse un antioxidante. En algunas aplicaciones, el antioxidante contiene galato de propilo, preferiblemente a una concentración de 0,02 a 0,005 mg/ml aproximadamente. En otras aplicaciones, el antioxidante contiene butil hidroxitolueno preferiblemente a una concentración de 0,1 a 0,02 mg/ml aproximadamente. En incorporaciones relacionadas, el antioxidante contiene galato de propilo, preferiblemente en una concentración de 0,02 a 0,005 mg/ml aproximadamente, en combinación con butil hidroxitolueno, preferiblemente en una concentración de 0,1 a 0,02 mg/ml. En algunas otras aplicaciones, el antioxidante contiene D-alfa-tocoferol, preferiblemente a una concentración de 0,5 a 0,01 mg/ml aproximadamente.

Los inventores han descubierto que ciertas proporciones de componentes originan formulaciones ventajosas. Por ejemplo, la proporción de peso de

- fosfolípido a posaconazol se sitúa preferiblemente entre 1.0:1 y 1:10 aproximadamente, mejor si se encuentra entre 1:1 y 1:5 aproximadamente, y aun mejor si se encuentra entre 1:1 y 4.5 aproximadamente. La proporción de peso de protector térmico a posaconazol se sitúa preferiblemente entre 0,5:1 y 6:1 aproximadamente, y mejor entre 2:1 y 6:1 aproximadamente. La proporción de peso de protector térmico a fosfolípido se sitúa preferiblemente entre 20:1 y 5:4 aproximadamente, y mejor entre 20:4 y 30:4 aproximadamente
- 10 Las formulaciones de esta invención contienen una suspensión de partículas sólidas de posaconazol de distribución granulométrica específica en una fase acuosa. La distribución granulométrica mostrada en las partículas en suspensión es crucial para la compatibilidad fisiológica, la jeringabilidad, la estabilidad física de la suspensión, la
- 15 resuspensibilidad así como para las características farmacocinéticas y la biodistribución (p.ej., secuestación en tejidos corporales específicos). Debido a que estas características son fundamentales para la formulación administrada al paciente, resulta esencial que se controlen los procesos que contribuyen a los cambios en la distribución granulométrica después
- 20 de la micronización. Dichos procesos pueden incluir la aglomeración durante la esterilización por autoclave así como la desuspensión debida a las variaciones de temperatura y/o la agitación experimentada durante el transporte y el almacenamiento. La distribución granulométrica en la

formulación preparada para ser administrada al paciente influye en las características farmacocinéticas y en la biodistribución.

Los inventores de la presente invención han calculado que para
5 formulaciones inyectables de posaconazol, estas características se dan en intervalos ventajosos con distribuciones granulométricas cuyos valores de la mediana se sitúan preferiblemente entre 1,0 y 8,0 micrones aproximadamente, mejor entre 1,0 y 5,0 micrones aproximadamente, y aun mejor entre 1,2 y 4,5 micrones aproximadamente. En cada caso, las
10 distribuciones granulométricas no indican más de unas 3.000 partículas de 10 micrones o de mayor tamaño, ni más de unas 300 partículas de 25 micrones o de mayor tamaño.

Se ha descubierto que en las formulaciones inyectables de la presente
15 invención, que incluyen POPC, es útil mantener un intervalo de pH preferiblemente entre 3,0 y 9,0 aproximadamente, mejor entre 6,0 y 8,0 aproximadamente, y aun mejor entre 6,4 y 7,6 aproximadamente.

Los inventores han descubierto que ciertos tampones orgánicos, *p ej.*, histidina y ácido cítrico, ofrecen más ventajas para controlar la
20 degradación de la POPC relacionada con el pH en la formulación. Los componentes utilizados en los sistemas de ajuste de pH también pueden funcionar como componentes del sistema tampón, una vez se haya conseguido ajustar el pH. Los ejemplos no restrictivos de componentes del

sistema de ajuste de pH que también funcionan de esta forma incluyen hidróxido sódico, ácido clorhídrico y ácido fosfórico.

Los términos utilizados en este documento tendrán la definición

5 establecida más abajo

Del modo aquí utilizado, el término “fosfolípido” se refiere a un compuesto lipídico que en hidrólisis da ácido fosfórico, un alcohol, ácido graso y una base nitrogenada. Los ejemplos incluyen fosfolípidos naturales y
10 sintéticos que incluyen lecitina, cefalina, esfingomiélna y 1-palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfocolina (“POPC”).

Del modo aquí utilizado, el término “fosfolípido natural” se refiere a fosfolípidos formados en la naturaleza o que derivan de una fuente natural. Los ejemplos no restrictivos de fosfolípidos naturales incluyen fosfolípidos de huevo, de soya y de tejidos animales. La presente
15 invención abarca también las combinaciones de más de un fosfolípido natural.

Del modo aquí utilizado, el término “fosfolípido sintético” se refiere a un fosfolípido creado por el hombre. Los ejemplos no restrictivos de fosfolípidos sintéticos incluyen 1-palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfocolina
20 (POPC), 1,2-oleoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DOPC), 1,2-Dilaúril-sn-Glicero-3-Fosfocolina (DLPC), 1,2-Dimiristoil-sn-Glicero-3-Fosfocolina (DMPC), 1,2-Dipalmitoil-sn-Glicero-3-Fosfocolina (DPPC) y 1,2-Estearoil-sn-Glicero-3-Fosfocolina (DSPC). La presente invención abarca también las combinaciones de más de un fosfolípido sintético.

Del modo aquí utilizado, el término "sistema tampón" se refiere a un tampón que contiene uno o varios componentes y que mantiene un intervalo determinado de pH. Los ejemplos no restrictivos de sistemas tampón aptos incluyen: ácido fosfórico, glicina, citrato sódico, histidina, ácido cítrico, ácido acético, trometamina, sulfato de amonio, y combinaciones de éstos. Se entiende que los componentes mencionados incluyen sus sales, hidratos y solvatos. Así por ejemplo, el ácido fosfórico incluye las sales de fosfato sódico o de fosfato potásico, entre otras. Los sistemas tampón preferidos incluyen fosfato sódico monobásico, fosfato sódico dibásico o una combinación de ambos. Los sistemas de tampón más recomendables incluyen fosfato sódico monobásico, monohidrato; fosfato sódico dibásico anhidro o una combinación de ambos. Del modo aquí utilizado, el término "tampón orgánico" se refiere a un tampón que contiene como mínimo un compuesto orgánico. Los ejemplos no restrictivos de tampones orgánicos aptos incluyen: glicina, citrato sódico, histidina, ácido cítrico, ácido acético, y combinaciones de éstos.

Del modo aquí utilizado, el término "antioxidante" se refiere a un agente que dificulta la oxidación. Los ejemplos de antioxidantes incluyen galato de propilo, butil hidroxitolueno y D-alfa-tocoferol.

Del modo aquí utilizado, el término "mediana del tamaño de partícula" se refiere al tamaño de partícula que aparece en el 50° percentil pesado por volumen, tal y como establece el análisis del tamaño de partículas

mediante difracción de láser de Malvern®, Sympatec®, u Horibe®. El tamaño de las partículas se mide a lo largo y al final de la vida en almacenamiento, generalmente hasta 24 meses después de su producción, cuando se encuentran a temperatura ambiente o refrigerada.

- 5 El tamaño de las partículas también se mide y se mantiene cuando la formulación se diluye en parenterales de gran volumen, *p. ej.*, dextrosa al 5% o agua para inyección.

- 10 Del modo aquí utilizado, el término “mediana del tamaño de partícula inicial ” se refiere al tamaño de partícula que se observa una semana después de un momento especificado. Por ejemplo, la mediana del tamaño de partícula inicial después de la esterilización por autoclave se refiere a la mediana del tamaño de partícula que se observa una semana después de que se haya completado la esterilización por autoclave

- 15 Del modo aquí utilizado, el término “esterilización por autoclave” se refiere a la esterilización mediante el método de esterilización terminal por vapor. Por ejemplo, esterilizar por autoclave durante 20 minutos a 121°C es suficiente para esterilizar las formulaciones de posaconazol reveladas en este documento.
- 20

Del modo aquí utilizado, el término “protector térmico” se refiere a un agente que estabiliza una membrana lipídica durante las variaciones de temperatura En la presente invención se utiliza un protector térmico

para mantener la membrana lipídica, lo cual es necesario para controlar el crecimiento de cristales y la aglomeración de partículas de posaconazol durante la esterilización por autoclave. Los protectores térmicos son compuestos polihidroxisol generalmente solubles en agua. Por ejemplo, la

5 trehalosa es un agente protector térmico que puede utilizarse junto con posaconazol. Otros incluyen maltosa, sorbitol, dextrosa, sacarosa, lactosa y manitol.

Del modo aquí utilizado, el término "profármaco" se refiere a un

10 compuesto que es un precursor de fármaco, el cual, al ser administrado a un sujeto, experimenta una conversión química mediante procesos metabólicos o químicos que dan como resultado posaconazol o una sal y/o solvato de éste

15 Del modo aquí utilizado, el término "solvato" se refiere a una asociación física entre un compuesto con una o varias moléculas de solvente. Esta asociación física supone grados variables de enlaces iónicos y covalentes, incluyendo enlaces de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato será capaz de aislarse, por ejemplo cuando una o varias moléculas de solvente se

20 incorporan a la red cristalina del sólido cristalino. El término "solvato" incluye tanto la fase de solución como los solvatos aislables. Los ejemplos no restrictivos de solvatos aptos incluyen hidratos, etanolatos y metanolatos

Del modo aquí utilizado, el término “inyectable” significa adaptado para ser administrado por vía parenteral.

Del modo aquí utilizado, el término “hongo” se refiere a una de las diversas formas morfológicas de levaduras y mohos. Los hongos incluyen

- 5 Cándida, dermatofitos, dimórficos, dematiáceos (p. ej., *Alternaria* y *Bipolaris*), *Aspergillus*, *Acremonium*, *Basidiomycetes*, *Bjerkandera*, *Coprinus*, *Paecilomyces*, *Microsporum*, *Trichophyton*, *Pseudallescheria*, *Schizophyllum*, *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Coccidioides*, *Fusarium*, *Exophiala*, *Zygomycetes* (p. ej., *Mucor*, *Rhizopus*, y
- 10 *Rhizomucor*), *Kluyveromyces*, *Saccharomyces*, *Yarrowia*, *Pichia*, *Epidermophyton*, *Paracoccidioides*, *Scedosporium*, *Apophysomyces*, *Curvularia*, *Penicillium*, *Fonsecaea*, *Wangiella*, *Sporothrix*, *Pneumocystis*, *Trichosporon*, *Absidia*, *Cladophialophora*, *Ramichloridium*, *Syncephalastrum*, *Madurella*, *Scytalidium*, *Leshmania*, gram negativos,
- 15 gram positivos, *Mycoplasma*, *Treponema*, *Gardnerella* y *Trichomonas*.

Del modo aquí utilizado, el término “dematiáceo” significa conidios y/o hifa oscuros y, como ejemplos no restrictivos, incluye *Alternaria* y *Bipolaris*.

- Del modo aquí utilizado, el término “Zygomycete” hace referencia a una
- 20 clase de hongos caracterizados por la reproducción sexual que da lugar a la formación de zigosporas, y la reproducción asexual por medio de esporas inmóviles denominadas esporangiosporas o conidios; como ejemplos no restrictivos de estos hongos se incluyen *Mucor*, *Rhizopus* y *Rhizomucor*.

Del modo aquí utilizado, el término “anaeróbico” indica un microorganismo que puede vivir y crecer sin necesidad de oxígeno, como ejemplos no restrictivos se incluyen Legionella, Borrelia, Micoplasma, Treponema, Gardnerella y Trichomonas.

5 Del modo aquí utilizado, el término “parásito” hace referencia a un organismo que vive sobre o en el interior de otro y se nutre a través de éste. Los ejemplos de parásitos incluyen Leshmania y Tripanosoma, entre otros

10 Del modo aquí utilizado, el término “antifúngico” se refiere a un agente cuya actividad va dirigida en contra de uno o varios hongos, e incluye equinocandinos como caspofungin, micafungin y anidulafungin.

Del modo aquí utilizado, el término “azol” significa divinilenimina e incluye voriconazol, itraconazol, fluconazol, ketoconazol y ravuconazol.

15 Del modo aquí utilizado, el término “concentración máxima media ($C_{m\acute{a}x}$)”, cuando va seguido del término “en estado estacionario”, significa que el valor de la concentración máxima media se produce después de que se ha administrado una cantidad de dosis repetidas de la formulación suficiente para generar concentraciones en sangre o en plasma que son sustancialmente equivalentes entre sí en cuanto a su valor. Por ende, los

20 ^ valores de concentración máxima subsiguientes ya no son crecientes, sino que cada pico alcanza sustancialmente el mismo valor máximo que el anterior y que el siguiente.

Del modo aquí utilizado, se entiende que el término “animal” incluye seres humanos, mamíferos no humanos, peces, aves y reptiles.

Del modo aquí utilizado, se entiende que el término “bioequivalente” tiene el significado que a dicho término le asigna la Administración de Drogas y Alimentos de los EE.UU. (U.S. Food & Drug Administration).

“Bioequivalencia significa la ausencia de una diferencia significativa en la velocidad y el alcance con que el ingrediente activo o la fracción activa de equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas está disponible en el sitio de acción de los fármacos cuando se los administra a la misma dosis molar, en condiciones similares, y en un estudio diseñado de manera adecuada ” 21 CFR 320.1(e). Las metodologías para determinar la bioequivalencia se proporcionan en la publicación “Orientación para la industria: enfoques estadísticos para la determinación de la bioequivalencia” (“Guidance for Industry: Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence”), Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EE UU (U.S. Department of Health and Human Services), Administración de Drogas y Alimentos, Centro para la Evaluación e Investigación de Fármacos (Center for Drug Evaluation and Research, CDER) Junio de 2001.

20

EJEMPLOS

Las formulaciones ejemplares de posaconazol en combinación con POPC y trehalosa para los distintos sistemas tampón figuran en las siguientes tablas 1-3. Estas formulaciones proporcionan intervalos para sistemas de tampón que mantienen un determinado intervalo de pH

Tabla 1.
Formulaciones de posaconazol representativas para el intervalo de pH de 6,4-7,4

Función	Ingrediente	Intervalo de concentraciones
Activo	Posaconazol	50 mg/ml
Estabilizad or	POPC	40 mg/ml
Tampón	Glicina	3,5 – 10,5 mg/ml
Tampón	Citrato de sodio dihidrato	4 – 10,2 mg/ml
Tampón	Ácido cítrico monohidrato	0,01 – 0,02 mg/ml
Estabilizad or	Trehalosa	250 mg/ml
Solvente	Agua q s ad	1 ml

5 **Tabla 2.**
Formulaciones de posaconazol representativas para el intervalo de 6,4-6,6

Función	Ingrediente	Intervalo de concentraciones
Activo	Posaconazol	50 mg/ml
Estabilizad or	POPC	40 mg/ml
Tampón	Glicina	1,5 – 4,5 mg/ml
Tampón	Ácido cítrico monohidrato	0,12 – 0,36 mg/ml
Estabilizad or	Trehalosa	250 mg/ml
Solvente	Agua q s ad	1 ml

10 **Tabla 3.**
Formulaciones de posaconazol representativas para el intervalo de 6,6-6,8

Función	Ingrediente	Intervalo de concentraciones
Activo	Posaconazol	50 mg/ml
Estabilizad or	POPC	40 mg/ml
Tampón	Histidina	1,5 – 4,5 mg/ml
Tampón	Sulfato de amonio	1 – 3 mg/ml
Tampón	Cloruro de hidrógeno	0,1 – 0,3 mg/ml
Estabilizad or	Trehalosa	250 mg/ml
Solvente	Agua q.s ad	1 ml

En los ejemplos 1-3 se proporciona una formulación ejemplar de posaconazol para cada uno de los respectivos sistemas tampón descritos en las tablas 1-3

Ejemplo 1

Ingrediente	Concentración
Posaconazol	50 mg/ml
POPC	40 mg/ml
Glicina	7 mg/ml
Citrato de sodio dihidrato	8 mg/ml
Trehalosa	250 mg/ml
Agua q s ad	1 ml

El valor de pH del ejemplo 1 es 7,4.

Ejemplo 2

Ingrediente	Concentración
Posaconazol	50 mg/ml
POPC	40 mg/ml
Histidina	3 mg/ml
Ácido cítrico monohidrato	0,24 mg/ml
Trehalosa	250 mg/ml
Agua q.s. ad	1 ml

El valor de pH del ejemplo 2 es 6,4.

5

Ejemplo 3

Ingrediente	Concentración
Posaconazol	50 mg/ml
POPC	40 mg/ml
Histidina	3 mg/ml
Sulfato de amonio	2 mg/ml
Cloruro de hidrógeno	0,2 mg/ml
Trehalosa	250 mg/ml
Agua q s ad	1 ml

El valor de pH del ejemplo 3 es 6,6.

Adicionalmente, en los ejemplos 4-6 se describen las formulaciones
ejemplares de posaconazol que incluyen antioxidantes

10

Ejemplo 4

Ingrediente	Concentración
Posaconazol	50 mg/ml
POPC	40 mg/ml
Glicina	7 mg/ml
Citrato de sodio dihidrato	8 mg/ml
Galato de propilo	0,01 mg/ml
Butil hidroxitolueno	0,05 mg/ml
Trehalosa	250 mg/ml
Agua q s ad	1 ml

El valor de pH del ejemplo 4 es 7,4.

Ejemplo 5

Ingrediente	Concentración
Posaconazol	50 mg/ml
POPC	40 mg/ml
Histidina	3 mg/ml
Ácido cítrico monohidrato	0,24 mg/ml
Galato de propilo	0,01 mg/ml
Butil hidroxitolueno	0,05 mg/ml
Trehalosa	250 mg/ml
Agua q s ad	1 ml

El valor de pH del ejemplo 5 es 6,4.

Ejemplo 6

Ingrediente	Concentración
Posaconazol	50 mg/ml
POPC	40 mg/ml
Histidina	3 mg/ml
Ácido cítrico monohidrato	0,24 mg/ml
D-alfa-tocoferol	0,05 mg/ml
Trehalosa	250 mg/ml
Agua q s ad	1 ml

El valor de pH del ejemplo 6 es 6,5.

5 El ejemplo 7 es una aplicación preferida de la presente invención.

Ejemplo 7

Ingrediente	Concentración
Posaconazol	50 mg/ml
POPC	40 mg/ml
Fosfato sódico monobásico monohidrato, USP	0,345 mg/ml aproximadamente
Fosfato sódico dibásico anhidro, USP	1,065 mg/ml
Trehalosa	250 mg/ml
Hidróxido sódico, NF (1,0 N)	para ajuste del pH
Ácido fosfórico, NF (20% p/p)	para ajuste del pH
Agua para inyección, USP	qs 1 ml

El valor de pH del ejemplo 7 es 7,2.

Las siguientes indicaciones se refieren a una formulación placebo
ejemplar con pH 6,4, que ha sido utilizada en el estudio comparativo de
10 datos de estabilidad que se describe a continuación.

Ingrediente	Concentración
Placebo	
POPC	40 mg/ml
Glicina	1 mg/ml
Citrato de sodio dihidrato	0,3 mg/ml
Ácido cítrico monohidrato	0,016 mg/ml
Trehalosa	250 mg/ml
Agua q s ad	1 ml

Estudio comparativo de datos de estabilidad

Se comparó la estabilidad de la POPC en las formulaciones descritas en los ejemplos 1-3 con las formulaciones placebo ejemplares anteriormente mencionadas antes y después de la esterilización por autoclave durante 20 minutos a 121°C. Adicionalmente, antes y después de la esterilización por autoclave, para cada formulación se determinaron la estabilidad del posaconazol, el tamaño de las partículas y el pH, y se realizó una observación física. Con posterioridad a la esterilización por autoclave, cada formulación fue estudiada nuevamente después de un período adicional de almacenamiento de 1 mes, 3 meses y 6 meses a 4°C, 25°C y 40°C (p.ej., 4°C ± 2°C, humedad relativa de 60% ± 5%; 25°C ± 2°C, humedad relativa de 60% ± 5%; 40°C ± 2°C, humedad relativa ambiental, respectivamente). El tamaño de las partículas se determinó utilizando la técnica de análisis de partículas Malvern (difracción láser). Los tamaños de partículas se caracterizaron por valores de mediana ("50° percentil") y valores máximos ("100° percentil"). Los datos de estabilidad de estos estudios comparativos se presentan en las tablas 4-9 que se refieren a las formulaciones utilizadas en los ejemplos 1-6, respectivamente.

Tabla 4. Datos de estabilidad de la formulación de posaconazol
Ejemplo 1

Intervalo/ Condición		Posaconazol (mg/ml)	POPC (mg/ml)	Tamaño de partículas (micrones)		pH	bservación física
				50° percentil	100° percentil		
Inicial – Antes de la esterilización por autoclave		51,3	41,4	1,11	3,77	7,4	Blanco lechoso
Inicial – Después de la esterilización por autoclave		50,8	40,9	1,49	6,63	7,3	Blanco lechoso
1 mes	4°C	50,2	39,0	1,48	5,49	7,2	Blanco
	25°C	50,7	39,2	1,48	5,49	7,2	lechoso
	40°C	50,6	39,1	1,49	5,49	7,1	Blanco lechoso Blanco lechoso
3 meses	4°C	55,1	41,8	1,47	5,49	7,2	Blanco
	25°C	55,4	41,5	1,48	6,63	7,2	lechoso
	40°C	55,4	40,0	1,49	6,63	7,1	Blanco lechoso Blanco lechoso
6 meses	4°C	51,7	44,4	1,44	4,88	7,3	Blanco
	25°C	50,3	42,3	1,50	5,69	7,3	lechoso
	40°C	51,5	36,0	1,57	5,69	7,3	Blanco lechoso Blanco lechoso

Tabla 5. Datos de estabilidad de la formulación de posaconazol
Ejemplo 2

Intervalo/ Condición		Posaconazol (mg/ml)	POPC (mg/ml)	Tamaño de partículas (micrones)		pH	Observación física
				50° percentil	100° percentil		
Inicial – Antes de la esterilización por autoclave		46,4	38,2	1,41	6,63	6,4	Blanco lechoso
Inicial – Después de la esterilización por autoclave		46,3	38,2	1,76	6,63	6,4	Blanco lechoso
1 mes	4°C	45,8	37,9	1,70	6,63	6,4	Blanco
	25°C	45,3	37,0	1,70	6,63	6,4	lechoso
	40°C	45,8	37,4	1,72	6,63	6,4	Blanco lechoso Blanco lechoso
3 meses	4°C	44,8	36,1	1,69	6,63	6,4	Blanco
	25°C	45,9	36,8	1,70	6,63	6,4	lechoso
	40°C	45,6	35,7	1,76	35,98	6,4	Blanco lechoso Blanco lechoso
6 meses	4°C	44,1	38,8	1,65	6,63	6,6	Blanco
	25°C	46,1	40,1	1,71	6,63	6 6	lechoso
	40°C	46,1	40,1	1,70	6,63	6,6	Blanco lechoso Blanco lechoso

Tabla 6. Datos de estabilidad de la formulación de posaconazol
Ejemplo 3

Intervalo/ Condición		Posaconazol (mg/ml)	POPC (mg/ml)	Tamaño de partículas (micrones)		pH	Observación física
				50° percentil	100° percentil		
Inicial – Antes de la esterilización por autoclave		46,1	36,7	1,39	5,49	6,6	Blanco lechoso
Inicial – Después de la esterilización por autoclave		45,9	36,2	1,75	6,63	6,6	Blanco lechoso
1 mes	4°C	45,3	34,6	1,76	6,63	6,5	Blanco
	25°C	44,9	34,4	1,76	6,63	6,5	lechoso
	40°C	44,9	34,5	1,75	6,63	6,5	Blanco
							lechoso Blanco lechoso
3 meses	4°C	46,9	35,0	1,77	6,63	6,5	Blanco
	25°C	46,9	34,9	1,78	6,63	6,5	lechoso
	40°C	47,5	34,5	1,75	6,63	6,5	Blanco
							lechoso Blanco lechoso
6 meses	4°C	47,0	35,3	2,18	6,63	6,6	Blanco
	25°C	46,3	35,1	1,75	5,69	6,5	lechoso
	40°C	49,4	32,5	2,03	6,63	6,6	Blanco
							lechoso Blanco lechoso

Tabla 7. Datos de estabilidad de la formulación de posaconazol
Ejemplo 4

Intervalo/ Condición		Posaconazol (mg/ml)	POPC (mg/ml)	Tamaño de partículas (micrones)		pH	Observación física
				50° percentil	100° percentil		
Inicial – Antes de la esterilización por autoclave		65,4	50,3	1,21	5,49	7,3	Blanco lechoso
Inicial – Después de la esterilización por autoclave		65,5	50,2	1,66	6,63	7,2	Blanco lechoso
1 mes	4°C	65,2	50,2	1,65	6,63	7,2	Blanco
	25°C	65,1	50,4	1,64	6,63	7,2	lechoso
	40°C	67,1	50,6	1,67	6,63	7,2	Blanco lechoso Blanco lechoso
3 meses	4°C	68,1	50,9	1,64	6,63	7,4	Blanco
	25°C	68,4	51,0	1,64	6,63	7,4	lechoso
	40°C	69,5	49,2	1,67	29,82	7,3	Blanco lechoso Blanco lechoso
6 meses	4°C	66,7	53,3	1,61	5,68	7,2	Blanco
	25°C	64,9	52,6	1,54	4,88	7,0	lechoso
	40°C	65,4	47,3	1,64	56,23	6,8	Gris lechoso Blanco lechoso

Tabla 8. Datos de estabilidad de la formulación de posaconazol
Ejemplo 5

Intervalo/ Condición		Posaconazol (mg/ml)	POPC (mg/ml)	Tamaño de partículas (micrones)		pH	Observación física
				50° percentil	100° percentil		
Inicial – Despues de la esterilización por autoclave		50,8	39,7	1,61	6,63	6,5	Blanco lechoso
1 mes	4°C	50,9	39,6	1,61	6,63	6,5	Blanco
	25°C	51,1	39,8	1,60	6,63	6,5	lechoso
	40°C	50,7	39,4	1,62	6,63	6,5	Blanco lechoso Blanco lechoso
3 meses	4°C	53,0	40,5	1,62	6,63	6,6	Blanco
	25°C	53,1	40,6	1,62	6,63	6,6	lechoso
	40°C	51,9	39,0	1,62	6,63	6,7	Blanco lechoso Blanco lechoso
6 meses	4°C	54,2	46,2	1,59	5,69	6,5	Blanco
	25°C	53,2	44,6	1,59	5,69	6,5	lechoso
	40°C	52,2	41,2	1,58	5,69	6,5	Blanco lechoso Blanco lechoso

Tabla 9. Datos de estabilidad de la formulación de posaconazol
Ejemplo 6

Intervalo/ Condición		Posaconazol (mg/ml)	POPC (mg/ml)	Tamaño de partículas (micrones)		pH	Observación física
				50° percentil	100° percentil		
Inicial – Antes de la esterilización por autoclave		46,8	36,5	1,32	6,63	6,5	Blanco lechoso
Inicial – Después de la esterilización por autoclave		46,5	36,4	1,61	6,63	6,5	Blanco lechoso
1 mes	4°C	46,2	35,8	1,61	6,63	6,5	Blanco
	25°C	47,6	36,9	1,60	6,63	6,5	lechoso
	40°C	47,3	36,4	1,62	6,63	6,5	Blanco lechoso Blanco lechoso
3 meses	4°C	48,3	36,8	1,63	6,63	6,5	Blanco
	25°C	48,6	37,1	1,62	6,63	6,6	lechoso
	40°C	49,1	36,4	1,61	6,63	6,4	Blanco lechoso Blanco lechoso
6 meses	4°C	47,9	36,3	1,60	5,69	6,5	Blanco
	25°C	47,3	36,1	1,60	5,69	6,5	lechoso
	40°C	48,8	34,0	1,60	5,69	6,5	Blanco lechoso Blanco lechoso

Aplicaciones antinfeciosas

5 La invención descrita en el presente documento abarca métodos de
prevención y tratamiento de una gran variedad infecciones originadas por
un amplio espectro de agentes infecciosos. El término “agentes
infecciosos” incluye entre otras las infecciones causadas por mohos y
levaduras y otros agentes infecciosos como por ejemplo: Cándida,
10 dermatofitos, Dimórficos, Dematiáceos (*p. ej* , Alternaria y Bipolaris),
Aspergillus, Acremonium, Basidiomycetes, Bjerkandera, Coprinus,

- Paecilomyces, Microsporum, Trichophyton, Pseudallescheria, Schizophyllum, Cryptococcus, Histoplasma, Blastomyces, Coccidioides, Fusarium, Exophiala, Zygomycetes (*p. ej.*, Mucor, Rhizopus y Rhizomucor), Kluyveromyces, Saccharomyces, Yarrowia, Pichia,
- 5 Epidermophyton, Paracoccidioides, Scedosporium, Apophysomyces, Curvularia, Penicillium, Fonsecaea, Wangiella, Sporothrix, Pneumocystis, Trichosporon, Absidia, Cladophialophora, Ramichloridium, Syncephalastrum, Madurella, Scytalidium, Leshmania, protozoarios, bacterias, gram negativos, gram positivos, anaerobios incluidos Legionella
- 10 Borrelia, Mycoplasma, Treponema, Gardnerella, Trichomonas y Trypanosoma

La invención descrita en el presente documento está destinada al tratamiento de infecciones tanto oportunistas como no oportunistas, y abarca en el término "oportunistas" aquellas infecciones causadas por

15 organismos capaces de producir enfermedades exclusivamente en un huésped con las defensas inmunológicas reducidas (*p. ej.*, como consecuencia de una quimioterapia o debido al virus VIH.

El posaconazol está especialmente indicado para la prevención y/o el tratamiento de los siguientes estados de enfermedad:

- 20 Tratamiento inicial (de primera línea) de candidiasis orofaríngea o esofágica;
- Terapia de último recurso de candidiasis orofaríngea y esofágica en pacientes con resistencia a los medicamentos del tipo azoles (*p. ej.*, en

pacientes en los cuales ha fracasado el tratamiento oral con fluconazol oral y/o itraconazol),

Tratamiento inicial de aspergillosis, candidiasis, fusariosis, scedosporiosis invasivas, infecciones causadas por hongos dimórficos (p.ej, criptococosis, coccidioidomicosis, paracoccidioidomicosis, histoplasmosis, blastomicosis), zigomicosis así como de infecciones invasivas causadas por mohos y levaduras poco frecuentes;

5

Terapia de último recurso de micosis invasivas en pacientes con resistencia o intolerancia a otras terapias (p ej. anfotericina B, formulaciones liposomales de la anfotericina B, caspofungina, voriconazol y/o itraconazol),

10

Prevenición de candidiasis invasiva y de infecciones invasivas por mohos (incluidas zigomicosis y áspergilosis) en pacientes con elevado riesgo y en pacientes que han recibido quimioterapia y/o radioterapia intensiva por cánceres hematológicos, regímenes acondicionadores para trasplante de médula ósea o de células madre periféricas, y pacientes que reciben una terapia combinada de inmunosupresión para el tratamiento del rechazo inverso agudo o crónico o de prevención para el trasplante de un órgano sólido;

15

Enfermedad de chagas (Tripanosomiasis causada por T. cruzi), formas agudas o crónicas incluídas, así como,

20

Leishmaniasis, incluídas las formas viscerales y localizadas.

Las actividades del posaconazol contra un amplio espectro de agentes infecciosos han sido comprobadas *in vitro*. Las tablas 10 y 11 muestran

un subconjunto de los resultados de las pruebas realizadas *in vitro*. Los resultados se refieren a algunos de los agentes infecciosos contra los cuales el posaconazol tiene mayor actividad

Tabla 10 Media geometrica de los valores de CIM y CIM[90] (µg/mL) de cepas probadas (n) con Posaconazol (POS), Fluconazol (FLU) e Itraconazol (ITZ)

Organismo	POS			FLZ			ITZ		
	n	Media	CIM[90]	n	Media	CIM[90]	n	Media	CIM[90]
Aspergillus flavus	241	0,079	0,25	94	220,898	256,0	203	0,213	1,0
Aspergillus fumigatus	2 158	0,118	0,5	735	247,922	512,0	1 560	0,397	1,0
Aspergillus nidulans	33	0,055	0,25	8	76 109	(32,0-128,0)	21	0 186	0,5
Aspergillus niger	171	0,195	0,5	64	234,753	256,0	153	0,834	2,0
Aspergillus sydowii	8	0,177	(0,031-0,5)	7	115,933	(64,0-256,0)	8	0,500	(0,125-2,0)
Aspergillus terreus	100	0,052	0,25	37	208,327	256,0	56	0,229	0,5
Aspergillus ustus	7	1,641	(0,25-8,0)	7	172,275	(64,0-256,0)	7	0,906	(0,125-2,0)
Candida albicans	8 847	0,037	0,25	7 879	0,415	2,0	7 686	0,064	0,25
Candida dubliniensis	339	0,062	0,25	231	0,454	32,0	197	0,107	0,5
Candida glabrata	2 507	0,672	2,0	2 197	9,719	64,0	2 188	0,853	4,0
Candida krusei	496	0,335	1,0	386	32,521	64,0	383	0,576	1,0
Candida parapsilosis	2 126	0,073	0,125	1 916	0,910	2,0	1 903	0,161	0,5
Cryptococcus laurentii	5	0,095	(0,008-0,5)	3	5,040	(4,0-8,0)	3	0,397	(0,25-0,5)
Cryptococcus neoformans	1 427	0,119	0,25	1 237	1,781	8,0	1 269	0,444	4,0
Coccidioides immitis	50	0,304	1,0	25	16,450	32,0	50	0,198	0,25
Fonsecae pedrosoi	4	0,250	(0,25)	2	64,000	(64,0)	4	0,063	(0,008-0,5)
Histoplasma capsulatum	58	0,038	0,25	8	19,027	(8,0-32,0)	53	0,018	0,063
Pseudallescheria boydii	66	0,365	1,0	41	41,237	128,0	61	0,506	1,0
Alternaria spp	13	0,101	0,25	0			13	0,326	1,0
Exophiala dermatidis	3	0,125	(0,125)	2	8,000	(8,0)	2	1,000	(1,0)
Exophiala jeanselmei	10	0,287	0,5	0			10	0,467	1,0
Exophiala moniliae	2	0,016	(0,016)	0			2	0,031	(0,031)
Fusarium spp	38	2,319	16,0	27	249,512	256,0	30	13,300	16,0
Ramichloridium obovoideum	2	0,044	(0,031-0,063)	2	22,627	(16,0-32,0)	2	0,016	(0,016)
Rhizomucor spp	2	0,016	(0,016)	0			2	0,016	(0,016)
Mucor spp	17	0,694	16,0	10	207,937	256,0	12	2,378	16,0
Rhizopus spp	29	1,000	4,0	19	229,461	256,0	21	3,281	16,0
Candida famata	44	0,125	0,5	44	4,084	32,0	27	0,348	1,0
Candida guilliermondii	143	0,178	0,5	106	4,000	32,0	82	0,479	1,0
Candida lusitanae	306	0,048	0,125	221	0,627	2,0	202	0,216	1,0
Candida kefyr	53	0,081	0,25	51	0,500	4,0	39	0,188	0,5
Candida rugosa	26	0,039	0,5	21	3,391	16,0	17	0,196	4,0
Candida tropicalis	1 645	0,081	0,25	1 476	0,961	4,0	1 450	0,167	0,5

£

Organismo	POS			FLZ			ITZ		
	n	Media	CIM[90]	n	Media	CIM[90]	n	Media	CIM[90]
Candida zeylanoides	4	0,031	(0,008-0,25)	4	0,354	(0,125-1,0)	4	0,105	(0,031-0,5)
Kluyveromyces marxianus	6	0,079	(0,063-0,25)	6	0,500	(0,25-1,0)	6	0,070	(0,031-0,125)
Saccharomyces cerevisiae	86	0,249	1,0	59	2,845	16,0	54	0,418	2,0
Yarrowia lipolytica	5	0,144	(0,016-1,0)	5	1,741	(0,125-32,0)	0		
Pichia anomala	13	0,689	1,0	12	2,670	4,0	12	0,375	1,0
Pichia etchei	2	0,125	(0,125)	2	0,125	(0,125)	0		
Pichia ohmen	1	0,016	(0,016)	1	4,000	(4,0)	0		
Trichosporon spp	6	0,630	(0,5-1,0)	6	12,699	(4,0-64,0)	6	1,123	(0,5-2,0)
Bjerkandera adusta	14	0,250	0,25	14	4,000	4,0	14	0,057	0,063
Blastomyces dermatitidis	43	0,053	0,125	38	2,191	16,0	38	0,045	2,0
Epidermophyton floccosum	70	0,029	0,125	15	1,447	2,0	18	0,088	32,0
Paracoccidioides brasiliensis	13	0,048	0,125	13	0,766	4,0	13	0,025	0,063
Scedosporium apiospermum	32	0,173	1,0	15	84,449	256,0	26	1,341	32,0
Sporothrix schenckii	16	0,771	2,0	0			11	0,302	0,5
Wangiella dermatitidis	4	0,088	(0,063-0,125)	2	256,000	(256,0)	4	0,500	(0,063-1,0)
Absidia spp	8	0,177	(0,031-0,5)	6	143,675	(128,0-256,0)	8	0,229	(0,063-2,0)
Apophysomyces spp	9	0,340	(0,031-4,0)	4	128,000	(128,0)	6	0,707	(0,031-8,0)
Bipolaris spp	8	0,354	(0,125-1,0)	2	64,000	(64,0)	2	0,250	(0,25)
Curvularia spp	5	0,072	(0,031-0,125)	2	16,000	(16,0)	2	0,500	(0,5)
Microsporum audouinii	1	0,250	(0,25)	0			1	0,125	(0,125)
Microsporum canis	86	0,034	0,5	11	2,000	4,0	23	0,041	2,0
Microsporum fulvum	1	0,500	(0,5)	0			1	4,000	(4,0)
Microsporum gypseum	5	0,042	(0,008-0,5)	4	16,000	(4,0-128,0)	4	0,044	(0,016-0,5)
Microsporum persicolor	1	0,250	(0,25)	1	128,000	(128,0)	1	0,500	(0,5)
Paecilomyces spp	16	0,239	0,5	14	141,323	256,0	14	0,640	2,0
Penicillium spp	93	0,308	1,0	66	220,996	256,0	83	0,853	2,0
Trichophyton mentagrophytes	84	0,036	0,125	30	9,190	64,0	29	0,041	0,25
Trichophyton raubitschekii	1	0,250	(0,25)	1	128,000	(128,0)	1	0,250	(0,25)

28

Organismo	POS			FLZ			ITZ		
	n	Media	CIM[90]	n	Media	CIM[90]	n	Media	CIM[90]
Trichophyton rubrum	148	0,047	0,25	93	4,407	32,0	91	0,074	0,25
Trichophyton soudanense	1	0,500	(0,5)	1	128,000	(128,0)	1	4,000	(4,0)
Trichophyton spp	10	0,036	0,064	0			0		
Trichophyton terrestre	1	0,125	(0,125)	1	1,000	(1,0)	1	0,250	(0,25)
Trichophyton tonsurans	74	0,029	0,125	24	3,775	32,0	23	0,036	0,063

\$

Tabla 11 Media geometrica de los valores de CIM y CIM[90] (µg/mL) de cepas probadas (n) con Posaconazol (POS), Anfotericina (AMB) y Voriconazol (VOR)

Organismo	POS			AMB			VOR		
	n	Media	CIM[90]	n	Media	CIM[90]	n	Media	CIM[90]
Aspergillus flavus	241	0,079	0,25	177	0,910	2,0	89	0,339	1,0
Aspergillus fumigatus	2 158	0,118	0,5	1 567	0,683	1,0	1 149	0,282	0,5
Aspergillus nidulans	33	0,055	0,25	20	0,758	2,0	6	0,070	(0,031-0,125)
Aspergillus niger	171	0,195	0,5	152	0,360	1,0	101	0,480	2,0
Aspergillus sydowii	8	0,177	(0,031-0,5)	3	1,260	(1,0-2,0)	3	0,397	(0,25-1,0)
Aspergillus terreus	100	0,052	0,25	54	1,759	4,0	22	0,312	0,5
Aspergillus ustus	7	1,641	(0,25-8,0)	7	0,673	(0,25-1,0)	4	1,189	(0,25-2,0)
Candida albicans	8 847	0,037	0,25	6 651	0,686	1,0	3 790	0,021	0,063
Candida dubliniensis	339	0,062	0,25	211	0,513	1,0	177	0,028	0,125
Candida glabrata	2 507	0,672	2,0	1 881	0,798	1,0	1 264	0,305	2,0
Candida krusei	496	0,335	1,0	282	0,976	2,0	210	0,346	0,5
Candida parapsilosis	2 126	0,073	0,125	1 655	0,761	1,0	1 011	0,036	0,125
Cryptococcus laurentii	5	0,095	(0,008-0,5)	3	0,794	(0,5-1,0)	1	0,250	(0,25)
Cryptococcus neoformans	1 427	0,119	0,25	1 122	0,667	1,0	277	0,054	0,125
Coccidioides immitis	50	0,304	1,0	25	0,390	0,5	0		
Fonsecae pedrosoi	4	0,250	(0,25)	2	1,000	(1,0)	1	0,500	(0,5)
Histoplasma capsulatum	58	0,038	0,25	53	0,250	0,5	0		
Pseudallescheria boydii	66	0,365	1,0	41	1,718	4,0	3	0,250	(0,125-0,5)
Alternaria spp	13	0,101	0,25	13	0,852	4,0	0		
Exophiala dermatidis	3	0,125	(0,125)	2	0,500	(0,5)	1	0,063	(0,063)
Exophiala jeikei	10	0,287	0,5	10	0,660	1,0	9	0,794	(0,5-1,0)
Exophiala moniliae	2	0,016	(0,016)	2	0,177	(0,125-0,25)	0		
Fusarium spp	38	2,319	16,0	30	1,203	2,0	14	4,416	16,0
Ramichloridium obovoideum	2	0,044	(0,031-0,063)	2	1,000	(1,0)	0		
Rhizomucor spp	2	0,016	(0,016)	2	0,063	(0,063)	1	2,000	(2,0)
Mucor spp	17	0,694	16,0	15	0,274	1,0	8	24,675	(1,0-128,0)
Rhizopus spp	29	1,000	4,0	29	0,635	2,0	9	8,000	(1,0-32,0)
Candida famata	44	0,125	0,5	28	0,841	2,0	5	0,072	(0,008-0,5)
Candida guilliermondii	143	0,178	0,5	76	0,553	1,0	26	0,112	8,0
Candida lusitanae	306	0,048	0,125	164	0,506	1,0	89	0,023	0,063
Candida kefyr	53	0,081	0,25	25	0,779	1,0	14	0,031	0,031
Candida rugosa	26	0,039	0,5	17	0,665	1,0	15	0,072	0,5

FX

Organismo	POS			AMB			VOR		
	n	Media	CIM[90]	n	Media	CIM[90]	n	Media	CIM[90]
<i>Candida tropicalis</i>	1 645	0,081	0,25	1 209	0,774	1,0	765	0,075	0,5
<i>Candida zeylanoides</i>	4	0,031	(0,008-0,25)	3	1,000	(1,0)	3	0,039	(0,008-0,125)
<i>Kluyveromyces marxianus</i>	6	0,079	(0,063-0,25)	6	1,000	(1,0)	0		
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	86	0,249	1,0	38	0,775	1,0	22	0,050	0,125
<i>Yarrowia lipolytica</i>	5	0,144	(0,016-1,0)	2	0,500	(0,5)	0		
<i>Pichia anomala</i>	13	0,689	1,0	10	0,707	1,0	0		
<i>Pichia etchel</i>	2	0,125	(0,125)	2	0,063	(0,063)	0		
<i>Pichia ohmeri</i>	1	0,016	(0,016)	0			0		
<i>Tnchosporon spp</i>	6	0,630	(0,5-1,0)	5	1,320	(1,0-2,0)	1	0,125	(0,125)
<i>Bjerkandera adusta</i>	14	0,250	0,25	14	0,215	0,25	14	0,216	0,25
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	43	0,053	0,125	38	0,153	0,5	0		
<i>Epidermophyton floccosum</i>	70	0,029	0,125	0			10	0,015	0,016
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	13	0,048	0,125	13	0,096	0,25	0		
<i>Scedosporium apiospermum</i>	32	0,173	1,0	27	2,274	8,0	14	0,098	0,5
<i>Sporothrix schenckii</i>	16	0,771	2,0	10	0,574	1,0	0		
<i>Wangiella dermatitidis</i>	4	0,088	(0,063-0,125)	3	0,630	(0,25-1,0)	1	1,000	(1,0)
<i>Absidia spp</i>	8	0,177	(0,031-0,5)	8	0,545	(0,25-2,0)	6	40,318	(8,0-128,0)
<i>Apophysomyces spp</i>	9	0,340	(0,031-4,0)	7	0,500	(0,031-4,0)	5	42,224	(16,0-128,0)
<i>Bipolaris spp</i>	8	0,354	(0,125-1,0)	2	0,250	(0,25)	1	1,000	(1,0)
<i>Curvularia spp</i>	5	0,072	(0,031-0,125)	2	0,500	(0,5)	1	0,125	(0,125)
<i>Microsporium audouinii</i>	1	0,250	(0,25)	0			0		
<i>Microsporium canis</i>	86	0,034	0,5	0			10	0,018	0,031
<i>Microsporium fulvum</i>	1	0,500	(0,5)	0			0		
<i>Microsporium gypseum</i>	5	0,042	(0,008-0,5)	0			0		
<i>Microsporium persicolor</i>	1	0,250	(0,25)	0			0		
<i>Paecilomyces spp</i>	16	0,239	0,5	14	1,104	16,0	8	0,324	(0,031-2,0)
<i>Penicillium spp</i>	93	0,308	1,0	83	1,025	4,0	35	0,622	2,0
<i>Tnchophyton mentagrophytes</i>	84	0,036	0,125	2	1,000	(1,0)	11	0,038	0,25
<i>Tnchophyton raubitschekii</i>	1	0,250	(0,25)	0			0		
<i>Tnchophyton rubrum</i>	148	0,047	0,25	0			10	0,021	0,063
<i>Tnchophyton soudanense</i>	1	0,500	(0,5)	0			0		
<i>Tnchophyton spp</i>	10	0,036	0,064	0			0		
<i>Tnchophyton terrestre</i>	1	0,125	(0,125)	0			0		
<i>Tnchophyton tonsurans</i>	74	0,029	0,125	3	1,260	(0,5-8,0)	11	0,043	0,063

Administración

Durante el curso de una terapia inmunosupresora (*p.ej.*, quimioterapia, terapia de radiación, régimen de acondicionamiento mieloablativo) a menudo se presentan una o más infecciones de los tipos anteriormente mencionados. La invención descrita en el presente documento contempla la administración de una formulación de posaconazol junto con una terapia inmunosupresora, donde la formulación de posaconazol cumple una función profiláctica respecto de las infecciones oportunistas, con inclusión de los estados patológicos arriba mencionados.

10

La invención descrita en el presente documento abarca distintos modos de administración para el tratamiento de partes, órganos, intersticios o cavidades con riesgo de infección del cuerpo de los mamíferos. Las formulaciones de posaconazol descritas en el presente documento podrán ser administradas, entre otras, por las siguientes vías: intravenosa, intramuscular, subcutánea, oftálmica, subconjuntival, intraocular, mediante una inyección en la cámara anterior del ojo, intravítrea, intraperitoneal, intratecal, intraquística, intrapleural, intranasal, tópica, vía irrigación de herida, intradérmica, intrabucal, intraabdominal, intraarticular, intraaural, intrabronquial, intracapsular, intrameningea, intrapulmonar, vía inhalación, vía instalación endotraqueal o endobronquial, vía instalación directa en las cavidades pulmonares, intraespinal, intrasinovial, intratorácica, vía irrigación por toracostomía, vaginal, epidural, rectal, intracisternal, intravascular, intraventricular,

15

20

intraósea, vía irrigación del hueso infectado y vía aplicación como parte de cualquier mezcla de cemento para dispositivos protésicos.

La invención objeto del presente documento abarca asimismo las formulaciones combinadas que contengan posaconazol y como mínimo otra sustancia activa. A título indicativo y no exhaustivo, estos agentes
5 activos podrán incluir las siguientes sustancias: antifúngicos como equinocandinos (incluidos caspofungina, micafungina y anidulafungina) y azoles (incluidos voriconazol, itraconazol, fluconazol, ketoconazol, ravuconazol), anfotericina B, anfotericina B desoxicolato; flucitosina y
10 terbinafina

La invención objeto del presente documento abarca asimismo las combinaciones con fármacos antibacterianos, antivirales, esteroides, antiinflamatorios no esteroides (NSAID), quimoterápicos y antieméticos

Aparte de la administración como formulación combinada se contempla
15 asimismo la administración simultánea de posaconazol con al menos uno de los agentes activos arriba mencionados.

La invención ofrece una gran variedad de regímenes posológicos, cada uno de los cuales consta de una frecuencia posológica y una duración de la administración. La sustancia deberá administrarse preferiblemente una
20 vez cada 12, 24, 36 y 48 horas. Las duraciones de la administración se situarán preferiblemente en el intervalo de 30 minutos a 4 horas, y aun mejor de 1 a 2 horas. De preferencia se contempla la administración en bolus a diversas velocidades y dosis variable así como en forma de terapia combinada de una o varias dosis iniciales en bolus y una dosis de

mantenimiento administrada por infusión intravenosa para alcanzar o sobrepasar los intervalos de concentraciones terapéuticas en plasma indicados en la tabla 14.

5 *Farmacocinética*

Las características farmacocinéticas de fármaco posaconazol se evaluaron durante un estudio de Fase 1, en un solo centro, con selección al azar, con los evaluadores puestos a ciego (dentro de cada nivel de dosis), con control de placebo, con dosis individuales crecientes y con un máximo de seis grupos de 12 sujetos sanos. El objetivo del estudio consistió en evaluar la seguridad, tolerancia y farmacocinética de la formulación del producto farmacéutico intravenoso posaconazol, en adelante “POS IV”, administrado por vía intravenosa. En la tabla 12 se muestra la formulación del POS IV y en la tabla 13 se ofrecen las características físicas de dicha formulación después de la esterilización pero antes de su dilución con dextrosa al 5%

Tabla 12 Formulación de POS IV, 50 mg/mL

Ingrediente	mg/mL
Posaconazol, micronizado	50,0
1-Palmitoil-2-Oleoil-sn-glicero-3-Fosfocolina, Polvo, probado para endotoxina (POPC).	40,0
Fosfato de sodio, Monobásico, Monohidrato, Cristal, USP	0,040
Fosfato sódico dibásico anhidro, USP	1,378
Trehalosa	250,0
Hidróxido de sodio, N F (1,0 N)	AN
Ácido fosfórico, N.F. (20% p/p)	AN

Agua para inyección, USP q.s. ad	1
----------------------------------	---

AN = según se necesite para ajustar el pH

Tabla 13. Características físicas del POS IV, 50 mg/mL

5

Descripción:	líquido lechoso
pH:	~6-8
Osmolalidad:	~875 mOsm/kg (isotónico por adición)
Partículas.	cumple con las pruebas de partículas de USP
Tamaño de partículas:	Mediana 1,0-1,8 µm 100% <~10 µm
ES Esterilidad/ E Endotoxinas:	cumple con las pruebas de la USP

Dentro de cada grupo de dosis, los sujetos fueron asignados en forma aleatoria el Día 1, de acuerdo con una lista generada por computadora, proporcionada por el Schering-Plough Research Institute.

10

Se podían seleccionar adultos sanos, varones o mujeres, que tuvieran entre 18 y 45 años de edad y un índice de masa corporal (IMC) de entre 19 y 27 para su inclusión en los grupos 1 a 4 del estudio. Para los grupos 5 y 6 del estudio se podían seleccionar adultos sanos, varones o mujeres, que tuvieran entre 18 y 45 años de edad, con un índice de masa corporal (IMC) de entre 19 y 27 y con un peso corporal >60 kg.

15

El POS IV (50 mg/mL) se diluyó con dextrosa al 5% en agua (D5W) en bolsas IV. Los sujetos a los que se les asignó el fármaco activo recibieron

20

en un volumen de 100 mL una de las siguientes dosis individuales administradas por vía intravenosa durante una hora: grupo 1, 25 mg; grupo 2, 50 mg, grupo 3, 100 mg, grupo 4, 200 mg; grupo 5, 400 mg, grupo 6, un volumen de 125-mL, una dosis individual de 600 mg.

5 administrada por vía intravenosa durante una hora y 15 minutos.

Las muestras de sangre (10 mL cada una) destinadas a la determinación de la concentración de posaconazol se extrajeron justo antes de la administración de la dosis (hora 0) y a las 0,25; 0,5; 1; 1,25; 1,5; 2; 3; 4; 6, 8; 10, 12, 14; 16; 24; 48, 72; 96 y 120 horas después del comienzo de la infusión, así como en la visita de seguimiento del Día 14. Las muestras de sangre se recogieron en dos tubos que contenían sal de etilendiaminotetraacetato (EDTA), cada uno de los cuales contenía entre 4 y 5 mL de sangre, uno para la determinación de posaconazol en sangre entera y el otro en plasma. Para la determinación de posaconazol en plasma se centrifugó el tubo de sangre (de 4 a 5 mL) alrededor de 15 minutos después de su extracción, aproximadamente a 4°C y 1500 g por 10 minutos para separar completamente los glóbulos rojos del plasma. Todas las muestras de sangre y plasma se congelaron inmediatamente al menos a -20°C y se mantuvieron congeladas hasta el momento de llevar a cabo la prueba. La concentración de posaconazol en sangre y plasma se determinó por medio de ensayos validados de cromatografía líquida de alto rendimiento y espectrometría de masas (LC MS/MS). El límite inferior de cuantificación (lower limit of quantitation, LLOQ) de esta

determinación fue de 5,0 ng/mL y el intervalo de calibración fue de 5 a 5 000 ng/mL.

Se determinaron los siguientes parámetros farmacocinéticos:

- 5 concentración máxima de plasma (C_{max}), tiempo de concentración máxima en plasma (T_{max}); área bajo la curva de concentración en plasma contra tiempo hasta el infinito ($AUC(I)$); área bajo la curva de concentración en plasma contra tiempo hasta el último momento de muestra medible ($AUC(tf)$); vida media de fase terminal ($t_{1/2}$); eliminación
- 10 corporal total (CL) y volumen de distribución en estado estacionario (V_{dss})

Para los análisis farmacocinéticos no compartimentales se utilizaron las concentraciones de posaconazol en sangre y plasma por encima del LLOQ.

- 15 Se utilizó Pharsight® Knowledgebase Server®: versión 2.0 1 (PKS) con WinNonlin versión 4.0.1 (Pharsight Corporation, Cary, NC) para llevar a cabo el análisis farmacocinético. La C_{max} y el T_{max} fueron los valores observados. La constante de velocidad en fase terminal (K) se calculó como el negativo de la pendiente de la parte terminal logarítmica lineal de la curva de concentración en suero-tiempo utilizando regresión lineal. La
- 20 vida media de fase terminal, $t_{1/2}$, se calculó en $0,693/k$.

El área bajo la curva de concentración en suero-tiempo desde la hora 0 hasta el último momento de muestra medible [$AUC(tf)$] se calculó utilizando la regla trapezoidal lineal. A continuación se extrapoló la

- 25 $AUC(tf)$ hasta el infinito como sigue.

$$AUC(I) = AUC(tf) + C_{es}(tf)/k$$

donde $C_{es}(tf)$ es la concentración estimada determinada a partir de la regresión lineal en el último momento de muestra medible, tf .

La eliminación corporal total, CL, se calculó por medio de la siguiente ecuación:

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

5 El volumen aparente de distribución en estado estacionario, Vdss, se calculó como:

$$Vdss = CL \times MRT$$

donde MRT es el tiempo medio de residencia (ajustado para la duración de la infusión) determinado a partir del análisis del momento

- 10 Las concentraciones en plasma de la dosis individual observadas se utilizaron para realizar un modelo farmacocinético y una simulación y para proyectar las concentraciones en estado estacionario para un régimen posológico de una vez al día (QD). Se utilizó un método de superposición no paramétrica para la realización del modelo
- 15 farmacocinético y la simulación suponiendo una farmacocinética lineal (ver Gibaldi M, Perrier D., Pharmacokinetics, 2ª ed., Nueva York: Marcel Dekker, Inc., 1982:409-17).
- 20 Al finalizar la infusión de POS IV, por lo general las concentraciones de posaconazol en plasma disminuyen de manera inusualmente rápida para, posteriormente, volver a aumentar de manera sorprendente, y concluir en una fase terminal en declinación lenta (ver gráficos 1-4). Se cree que este perfil farmacocinético es atípico y único entre los azoles conocidos.
- 25 Además, este patrón farmacocinético se ha observado también tras la administración intravenosa de posaconazol en animales. Esto indica una rápida distribución del posaconazol en el hígado y el bazo, y una

consiguiente aunque lenta liberación de la sustancia de estos tejidos. Por lo tanto, como se ha señalado en la bibliografía respecto de otro agente farmacéutico activo (Townsend RW, Zutshi A, Bekersky I ,

5 “Biodistribution of 4-[14C]cholesterol-Ambisome following a single intravenous administration to rats”, *Drug Metabolism and Disposition* 2001,29.681-5), el POS IV podría ser inicialmente secuestrado en los tejidos como el hígado o el bazo, por absorción a través del sistema reticuloendotelial (reticuloendothelial system, RES). Aunque no se pretende que esté limitado a un solo mecanismo de acción, se cree que las

10 elevadas concentraciones de posaconazol observadas en estos tejidos debido a la secuestación del fármaco podría contribuir a incrementar la no efectividad de la actividad, ya que estos tejidos a menudo son puntos de infección.

15 A fin de determinar la dosis adecuada para su administración intravenosa, fue necesario determinar un intervalo objetivo de la C_{p10m} media y la C_{max} media. Los estudios previos sobre la administración de posaconazol por vía oral resultan instructivos a este respecto. La tabla 14 muestra los datos farmacocinéticos obtenidos de las administraciones por

20 vía oral, ordenados por cuartil según el intervalo de valores de concentración de posaconazol en plasma observado. Para cada cuartil, se muestra el índice de respuesta para la aspergilosis.

Tabla 14. Resultados farmacocinéticos de la administración oral de posaconazol

Cuartil	C _{max} plasmática (ng/mL)		C _{prom} plasmática (ng/mL) (b)		Respuesta (%)
	Media (a)	%CV	Media (a)	%CV	
1	142	51	134	45	24
2	467	27	411	21	53
3	852	15	719	12	53
4	1 480	16	1 250	28	71
n=17, a excepción del cuartil 4 donde n=16 b C _{prom} = concentración en plasma promedio a través de las diferentes referencias temporales relacionadas con el mismo sujeto					

5 La tabla muestra que el valor medio objetivo de C_{máx} para un porcentaje de respuesta de al menos 50%, debería estar situado en un intervalo de 467 a 1480 ng/mL o más. El modelado farmacocinético y la proyección del estado estacionario basado en los resultados farmacocinéticos de POS IV de un régimen de una dosis diaria (QD) muestran que el valor medio de

10 C_{max} de posaconazol proyectado es de 100 mg. La dosis de POS IV QD será de 714 ng/mL (ver tabla 17, dosis de 100 mg) lo cual excede los 467 ng/mL de la C_{máx} plasmática media mínima clínicamente relevante. Los datos de la tabla 17 sugieren la existencia de una dosis situada entre los 50 y los 100 mg que resultará en una C_{max} plasmática media mínima

15 clínicamente relevante de 467 aproximadamente. Sin embargo, en los estados terminales de la enfermedad, es aconsejable tratar al paciente con las dosis máximas tolerables. Así, habiendo establecido según las

ISS +67

proyecciones que una dosis de 100 mg alcanzará la C_{max} plasmática media mínima clínicamente relevante, sería aconsejable administrar cantidades mayores como, *p. ej.*, 200 mg, 400 mg o 600 mg, siempre y cuando fueran tolerables.

5

Tras la administración intravenosa de la formulación POS IV, el posaconazol fue eliminado lentamente del plasma, con una vida media terminal promedio de entre 21 y 39 horas. La vida media fue mayor cuanto mayor fuera la dosis administrada, comparada con la de los grupos cuyas dosis fueron menores (*ver* tablas 15 y 16), en un intervalo situado entre las 15 horas (con una dosis de 100 mg) y las 51 horas (con una dosis de 400 mg). Una vida media más prolongada resulta preferible, ya que proporciona una concentración en plasma alta y sostenida del agente antifúngico durante todo el intervalo posológico, lo cual probablemente contribuya a mejorar la actividad antifúngica. La eliminación sistémica parecía decrecer con dosis crecientes y situadas entre 13 y 6 L/h (*ver* tablas 15 y 16). El volumen medio de distribución fue mayor (326 a 408 L) excediendo el volumen total de agua corporal en 40 L aproximadamente. Esto sugiere una penetración y distribución extensiva en los tejidos, característica que probablemente contribuya a mejorar la actividad antifúngica. El intervalo de valores de los datos para V_{dss} fue de entre 219 y 516 L. Esto es compatible con el coeficiente

10

15

20

de variación de los datos, que sugiere que el volumen de distribución podría situarse en un intervalo de entre 200 y 500 L.

- 5 Las proporciones preferibles de $C_{\text{máx}}$ de posaconazol en sangre a C_{max} de posaconazol en plasma y los valores de AUC se muestran en las tablas 18 y 19. La exposición total al posaconazol (AUC) fue mayor en el plasma que en la sangre (*ver* tablas 18 y 19 – proporción de AUC). Sin embargo, las concentraciones de posaconazol fueron mayores en sangre que en el
- 10 plasma durante la infusión y hasta una hora después de la administración aproximadamente (*ver* gráficos 3 y 4, tablas 18 y 19, proporción de C_{max}). Estas especiales diferencias entre las concentraciones en sangre y en plasma podrían contribuir a una secuestación preferente del posaconazol en el hígado y el bazo, tal y
- 15 como se señaló anteriormente. El coeficiente de variación de los datos sugiere que la proporción de C_{max} de posaconazol en sangre y en plasma podría situarse en un intervalo de entre 1,8 y 3,5 para una dosis individual aplicada por infusión durante 1 hora a fin de administrar entre 25 y 600 mg de posaconazol. El coeficiente de variación de los datos
- 20 sugiere que la proporción de $C_{\text{máx}}$ de posaconazol en sangre y en plasma podría situarse en un intervalo de entre 1,0 y 2,3 en estado estacionario, cuando el posaconazol se aplica por infusión durante un tiempo aproximado de 1 hora, y se repite cada 24 horas, a fin de administrar

entre 25 y 600 mg de posaconazol. Una proporción diferente de las señaladas en la tabla 18 podría conllevar propiedades de distribución diferentes, que podrían verse traducidas en diferencias en la actividad antifúngica

Tabla 15 Media (n=9) de los parámetros farmacocinéticos de posaconazol en sangre en sujetos después de una dosis individual de una formulación de posaconazol IV por infusión IV durante 1 h												
Parámetros	25 mg		50 mg		100 mg		200 mg		400 mg		600 mg	
	Media	CV(%)	Media	CV(%)	Media	CV(%)	Media	CV(%)	Media	CV(%)	Media	CV(%)
Cmáx (ng/mL)	244	18	540	11	1 130	22	2 150	8	4 330	14	4 410	9
Tmax* (h) intervalo	1 0,5-1,0	-	1 0,5-1,0	-	1 0,5-1,0	-	1 0,5-1,0	-	1 0,25-1,0	-	1,25 0,5-1,25	-
AUC(tf) (ng h/mL)	1 450	28	3 370	16	8 110	21	19 500	20	44 800	23	76 300	15
AUC(l) (ng h/mL)	1 680	27	3 620	17	8 630	22	20 700	21	50 900	29	87 300	16
t½ (h)	21,1	25	22,6	19	27,8	23	26,5	19	37,5	31	39,0	22
CL (L/h)	15,7	23	14,2	18	12,3	31	10,1	24	8,33	23	7,01	14
Vdss (L)	408	14	395	11	408	12	379	19	427	22	393	24
a mediana												

158

Tabla 16 Media (n=9) de los parámetros farmacocinéticos de posaconazol en plasma en sujetos después de una dosis individual de una formulación de posaconazol IV por infusión IV durante 1 h												
Parámetros	25 mg		50 mg		100 mg		200 mg		400 mg		600 mg	
	Media	CV(%)	Media	CV(%)	Media	CV(%)	Media	CV(%)	Media	CV(%)	Media	CV(%)
Cmax (ng/mL)	103	25	206	26	426	25	898	27	1 780	21	1 850	21
Tmax ^a (h)	1	-	1	-	1	-	1	-	1	-	1,25	-
Intervalo	0,5-1,0		0,25-4,0		0,5-1,0		0,25-1,0		0,5-1,0		1,0-10,0	
AUC(tf) (ng h/mL)	1 820	35	4 490	18	9 320	22	23 300	21	49 000	29	83 700	16
AUC(l) (ng h/mL)	2 040	34	4 740	18	9 890	24	24 700	23	55 400	36	96 700	18
t½ (h)	21,4	18	21,7	23	26,5	25	27,1	22	35,4	29	39,4	23
CL (L/h)	13,3	29	10,9	21	10,9	37	8,57	27	7,84	27	6,36	16
Vdss (L)	396	20	331	12	389	13	324	18	378	22	356	23
a mediana												

FF

Tabla 17 Media de los parámetros PK proyectados del posaconazol en sangre y en plasma, en estado estacionario, en los sujetos a los cuales se les administró una dosis diaria de POS IV por infusión durante 1 a 1,25 h

Dosis (mg)	Plasma				Sangre			
	C _{máx} (ng/mL)		AUC (0-24 h) (ng h/mL)		C _{máx} (ng/mL)		AUC (0-24 h) (ng h/mL)	
	Media	CV, %	Media	CV, %	Media	CV, %	Media	CV, %
25	155	26	1 960	36	281	18	1 580	29
50	335	16	4 690	19	628	10	3 560	17
100	714	23	9 840	24	1 360	21	8 570	22
200	1 670	22	24 600	23	2 760	9	20 600	21
400	3 540	27	54 500	35	5 870	12	50 000	28
600	5 100	16	94 900	17	7 260	10	85 800	16

5 Tabla 18 Proporción de los parámetros PK medios del posaconazol en sangre y en plasma en sujetos a los cuales se les administró una dosis individual de POS IV por infusión durante 1 a 1,25 h

Dosis (mg)	Proporción sangre/plasma			
	C _{max}		AUC (l)	
	Media	CV, %	Media	CV, %
25	2,42	17	0,839	7
50	2,76	25	0,772	13
100	2,71	13	0,878	6
200	2,50	18	0,844	6
400	2,50	19	0,933	8
600	2,45	17	0,904	5

10

15

Tabla 19 Proporción de los parámetros PK medios proyectados del posaconazol en sangre y en plasma, en estado estacionario, en sujetos a los cuales se les administró una dosis diaria de POS IV por infusión durante 1 a 1,25 h

161 166

Dosis (mg)	Proporción sangre/plasma			
	C _{máx}		AUC (τ)	
	Media	CV, %	Media	CV, %
25	1,85	12	0,822	9
50	1,90	15	0,766	13
100	1,93	12	0,877	6
200	1,70	13	0,843	7
400	1,72	19	0,932	8
600	1,44	10	0,908	5

- No se deberá limitar el alcance de esta invención a las aplicaciones específicas descritas en el presente. En efecto, a partir de la descripción precedente y además de las ya descritas en el presente documento,
- 5 diversas modificaciones de esta invención resultarán evidentes para quienes sean especializados en la materia. Se pretende que dichas modificaciones queden incluidas dentro del alcance de las solicitudes aquí presentadas.
- 10 En el presente documento se han citado diversas publicaciones cuyas divulgaciones se incluyen en su totalidad en el presente por referencia.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una formulación que comprende una suspensión de posaconazol estabilizada por un fosfolípido, en una mezcla que contiene un protector térmico y un sistema tampón
- 2 La formulación de la Solicitud 1 donde dicha agua ha sido eliminada por liofilización.
- 10 3 La formulación de la Solicitud 1 donde dicha formulación ha sido esterilizada por autoclave.
4. La formulación de la Solicitud 1 donde dicha formulación ha sido esterilizada por irradiación.
- 5 La formulación de la Solicitud 1 donde el sistema tampón contiene
- 15 fosfato sódico
- 6 La formulación de la Solicitud 1 donde el sistema tampón contiene un tampón orgánico.
- 7 La formulación de la Solicitud 1, donde el sistema tampón contiene como mínimo uno de los siguientes: histidina, ácido cítrico, glicina,
- 20 citrato de sodio, sulfato de amonio o ácido acético.
8. La formulación de la Solicitud 1 donde dicho sistema tampón mantiene un pH de 3,0 a 9,0 aproximadamente.
9. La formulación de la Solicitud 1 donde dicho sistema tampón mantiene un pH de 6,0 a 8,0 aproximadamente.
- 25 10 La formulación de la Solicitud 1 donde dicho sistema tampón mantiene un pH de 6,4 a 7,6 aproximadamente.

- 11 La formulación de la Solicitud 1 donde dicho fosfolípido comprende un fosfolípido natural
- 12 La formulación de la Solicitud 1 donde dicho fosfolípido comprende un fosfolípido sintético.
13. La formulación de la Solicitud 1 donde dicho fosfolípido comprende un fosfolípido natural y un fosfolípido sintético.
- 14 La formulación de la Solicitud 1 donde dicho fosfolípido comprende 1-palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfocolina (POPC).
- 15 La formulación de la Solicitud 1 donde el protector térmico comprende la trehalosa.
- 16 La formulación de la Solicitud 1 donde el fosfolípido comprende 1-palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfocolina (POPC), el protector térmico contiene trehalosa y el sistema tampón contiene fosfato sódico monobásico monohidrato, fosfato sódico dibásico anhidro, o la combinación de fosfato sódico monobásico monohidrato y fosfato sódico dibásico anhidro.
- 17 La formulación de la Solicitud 1 donde el posaconazol tiene una distribución granulométrica cuyo valor de la mediana está entre 1,0 y 8,0 micrones aproximadamente, con no más de unas 3.000 partículas de 10 micrones o de mayor tamaño, ni más de unas 300 partículas de 25 micrones o de mayor tamaño.
- 18 La formulación de la Solicitud 1 donde el posaconazol tiene una distribución granulométrica cuyo valor de la mediana está entre 1,0 y 5,0

micrones aproximadamente, con no más de unas 3 000 partículas de 10 micrones o de mayor tamaño, ni más de unas 300 partículas de 25 micrones o de mayor tamaño.

19 La formulación de la Solicitud 1 donde el posaconazol tiene una
5 distribución granulométrica cuyo valor de la mediana está entre 1,2 y 4,5 micrones aproximadamente, con no más de unas 3 000 partículas de 10 micrones o de mayor tamaño, ni más de unas 300 partículas de 25 micrones o de mayor tamaño.

10 20. La formulación de la Solicitud 16 cuyos ingredientes incluyen:

<u>Ingrediente</u>	<u>Intervalo de concentraciones</u>
Posaconazol	50 mg/ml aproximadamente
POPC	40 mg/ml aproximadamente
Fosfato sódico monobásico monohidrato, USP	0,345 mg/ml aproximadamente
Fosfato sódico dibásico anhidro, USP	1,065
Trehalosa	250 mg/ml
Agua para inyección, USP	1 ml
q s ad	

21. La formulación de la Solicitud 16 cuyos ingredientes incluyen:

<u>Ingrediente</u>	<u>Intervalo de concentraciones</u>
Posaconazol	de 1 a 100 mg/ml aproximadamente
POPC	de 10 a 60 mg/ml aproximadamente
Fosfato sódico monobásico monohidrato, USP	de 0,01 a 0,6 mg/ml aproximadamente
Fosfato sódico dibásico anhidro, USP	de 0,04 a 1,5 mg/ml aproximadamente
Trehalosa	de 10 a 300 mg/ml aproximadamente
Agua para inyección, USP	1 ml aproximadamente
q s. ad	

22. La formulación de la Solicitud 16 cuyos ingredientes incluyen:

<u>Ingrediente</u>	<u>Intervalo de concentraciones</u>
Posaconazol	de 40 a 60 mg/ml aproximadamente
POPC	de 20 a 50 mg/ml aproximadamente

121

166

Trehalosa	de 100 a 250 mg/ml
	aproximadamente
Agua para inyección, USP	1 ml aproximadamente
q.s. ad	

23. La formulación de la Solicitud 7 cuyos ingredientes incluyen:

<u>Ingrediente</u>	<u>Concentración</u>
Posaconazol	50 mg/ml
POPC	40 mg/ml
Histidina	3 mg/ml
Ácido cítrico monohidrato	0,24 mg/ml
Trehalosa	250 mg/ml
Agua q.s. ad	1 ml

a un pH de 6,4 aproximadamente.

5

24. La formulación de la Solicitud 1 que además comprende un antioxidante.

25 La formulación de la Solicitud 24 donde el antioxidante contiene galato de propilo a una concentración de 0,02 a 0,005 mg/ml aproximadamente

10

26 La formulación de la Solicitud 24 donde el antioxidante contiene butil hidroxitolueno a una concentración de 0,1 a 0,02 mg/ml aproximadamente.

5 27. La formulación de la Solicitud 24 donde el antioxidante contiene D-alfa-tocoferol a una concentración de 0,5 a 0,01 mg/ml aproximadamente.

28 La formulación de la Solicitud 24 cuyos ingredientes incluyen:

<u>Ingrediente</u>	<u>Concentración</u>
Posaconazol	50 mg/ml
POPC	40 mg/ml
Histidina	3 mg/ml
Ácido cítrico monohidrato	0,24 mg/ml
Galato de propilo	0,01 mg/ml
Butil hidroxitolueno	0,05 mg/ml
Trehalosa	250 mg/ml
Agua q.s. ad	1 ml

a un pH de 6,4 aproximadamente.

10

29. La formulación de la Solicitud 24 cuyos ingredientes incluyen:

<u>Ingrediente</u>	<u>Concentración</u>
Posaconazol	50 mg/ml
POPC	40 mg/ml

173
168

Histidina	3 mg/ml
Ácido cítrico monohidrato	0,24 mg/ml
D-alfa-tocoferol	0,05 mg/ml
Trehalosa	250 mg/ml
Agua q.s. ad	1 ml

a un pH de 6,5 aproximadamente.

30. La formulación de la Solicitud 1 donde la proporción de peso de fosfolípido a posaconazol es de entre 60:1 y 1:10 aproximadamente.

5 31. La formulación de la Solicitud 1 donde la proporción de peso de fosfolípido a posaconazol es de entre 1:1 y 1:5 aproximadamente.

32 La formulación de la Solicitud 1 donde la proporción de peso de fosfolípido a posaconazol es de entre 1:1 y 4:5 aproximadamente.

10 33 La formulación de la Solicitud 1 donde la proporción de peso de protector térmico a posaconazol es de entre 300:1 y 1:10 aproximadamente.

34 La formulación de la Solicitud 1 donde la proporción de peso de protector térmico a posaconazol es de entre 1:1 y 6:1 aproximadamente.

35. La formulación de la Solicitud 1 donde la proporción de peso de protector térmico a fosfolípido es de entre 30:1 y 1.6 aproximadamente.

15 36 La formulación de la Solicitud 1 donde la proporción de peso de protector térmico a fosfolípido es de entre 5:4 y 30:4 aproximadamente.

37. Un método de tratamiento o de prevención de una infección en un animal que lo necesite, que comprende la administración a dicho animal de una cantidad efectiva de la formulación de la Solicitud 20.

5 38 El método de la Solicitud 37 donde dicha infección es causada por un hongo o parásito.

39. El método de la Solicitud 37 donde dicha infección se selecciona del grupo que incluye:

candidiasis orofaríngea o esofágica;

candidiasis orofaríngea y esofágica refractaria;

10 aspergilosis invasiva, candidiasis, fusariosis, scedosporiosis, infecciones causadas por hongos dimórficos, zigomicosis e infecciones invasivas debidas a mohos y levaduras poco frecuentes;

micosis invasivas en pacientes que son refractarios a otras terapias o no las toleran;

15 Candidiasis, infecciones invasivas por mohos en pacientes que han recibido quimioterapia y/o radioterapia intensivas por cánceres hematológicos, regímenes acondicionadores para trasplante de médula ósea o de células madre periféricas, y pacientes que reciben una terapia combinada de inmunosupresión para el tratamiento del
20 rechazo inverso agudo o crónico o de prevención para el trasplante de un órgano sólido;

Enfermedad de Chagas; y,

Leishmaniasis.

40. Un método de tratamiento o de prevención de una infección en un mamífero que lo necesite, que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad efectiva de la formulación de cualquiera de las siguientes Solicitudes. 1, 21, 22, 23, 28 y 29.

5 41. El método de la Solicitud 40 donde la infección es causada por un hongo o parásito

42. El método de la Solicitud 40 donde la infección se selecciona del grupo que incluye

candidiasis orofaríngea o esofágica;

10 candidiasis orofaríngea y esofágica refractaria,

aspergilosis invasiva, candidiasis, fusariosis, scedosporiosis,

infecciones causadas por hongos dimórficos, zigomicosis e infecciones invasivas debidas a mohos y levaduras poco frecuentes;

micosis invasivas en pacientes que son refractarios a otras terapias

15 o no las toleran;

Candidiasis, infecciones invasivas por mohos en pacientes que han recibido quimioterapia y/o radioterapia intensiva por cánceres

hematológicos, regímenes acondicionadores para trasplante de médula

ósea o de células madre periféricas, y pacientes que reciben una terapia

20 combinada de inmunosupresión para el tratamiento del rechazo inverso agudo o crónico o de prevención para el trasplante de un órgano sólido,

Enfermedad de Chagas; y,

Leishmaniasis.

43 El método de la Solicitud 37 donde la formulación se administra por vía intravenosa.

44 El método de la Solicitud 37 donde dicha formulación se administra por vía intramuscular, subcutánea, oftálmica, subconjuntival,

5 intraocular, mediante una inyección en la cámara anterior del ojo, intravítrea, intraperitoneal, intratecal, intraquística, intrapleural, intranasal, tópica, vía irrigación de herida, intradérmica, intrabucal, intraabdominal, intraarticular, intraaural, intrabronquial, intracapsular, intrameningea, intrapulmonar, vía inhalación, vía instalación
10 endotraqueal o endobronquial, vía instalación directa en las cavidades pulmonares, intraespinal, intrasinovial, intratorácica, vía irrigación por toracostomía, vaginal, epidural, rectal, intracisternal, intravascular, intraventricular, intraósea, vía irrigación del hueso infectado y vía
15 aplicación como parte de cualquier mezcla de cemento para dispositivos protésicos. .

45 El método de la Solicitud 40 donde la formulación se administra por vía intravenosa

46 El método de la Solicitud 40 donde dicha formulación se administra por vía intramuscular, subcutánea, oftálmica, subconjuntival,

20 intraocular, mediante una inyección en la cámara anterior del ojo, intravítrea, intraperitoneal, intratecal, intraquística, intrapleural, intranasal, tópica, vía irrigación de herida, intradérmica, intrabucal, intraabdominal, intraarticular, intraaural, intrabronquial, intracapsular, intrameningea, intrapulmonar, vía inhalación, vía instalación .

endotraqueal o endobronquial, vía instalación directa en las cavidades pulmonares, intraespinal, intrasínovial, intratorácica, vía irrigación por toracostomía, vaginal, epidural, rectal, intracisternal, intravascular, intraventricular, intraósea, vía irrigación del hueso infectado y vía
5 aplicación como parte de cualquier mezcla de cemento para dispositivos protésicos.

47. La formulación de la Solicitud 20, que además contiene un segundo ingrediente activo seleccionado del grupo que incluye: antifúngicos;
10 azoles; anfotericina B; anfotericina B desoxicolato, flucitosina; terbinafina; antibacterianos; antivirales; esteroides, fármacos antiinflamatorios no esteroides (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, "NSAID");
quimioterapéuticos y antieméticos.

48. La formulación de cualquiera de las siguientes Solicitudes: 1, 21,
15 22, 23, 28 y 29, que además contiene un segundo ingrediente activo seleccionado del grupo que incluye. antifúngicos; azoles, anfotericina B; anfotericina B desoxicolato; flucitosina; terbinafina; antibacterianos; antivirales; esteroides, fármacos antiinflamatorios no esteroides (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, "NSAID"); quimioterapéuticos y
20 antieméticos

49 El método de la Solicitud 37, que además comprende administrar un segundo ingrediente activo seleccionado del grupo que incluye.
antifúngicos; azoles, anfotericina B; anfotericina B desoxicolato;
flucitosina; terbinafina; antibacterianos; antivirales; esteroides, fármacos

antinflamatorios no esteroides (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, "NSAID"); quimioterapéuticos y antieméticos.

50 El método de la Solicitud 40, que además comprende administrar un segundo ingrediente activo seleccionado del grupo que incluye:

5 antifúngicos; azoles, anfotericina B; anfotericina B desoxicolato, flucitosina; terbinafina; antibacterianos; antivirales; esteroides, fármacos antinflamatorios no esteroides (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, "NSAID"); quimioterapéuticos y antieméticos.

10 51. La formulación de la Solicitud 1, que se caracteriza además por proporcionar una concentración en plasma máxima media ($C_{m\acute{a}x}$) de posaconazol de como mínimo 467 ng/ml en estado estacionario, y un valor medio del área bajo la curva de posaconazol en plasma durante 24 horas (AUC) de como mínimo 9.840 ng·h/ml en estado estacionario,
15 cuando dicha formulación es suministrada por infusión durante alrededor de 1 hora para administrar 100 mg de posaconazol, y se repite en un intervalo de 24 horas.

52. La formulación de la Solicitud 1, que se caracteriza además por proporcionar una concentración en plasma máxima media ($C_{m\acute{a}x}$) de
20 posaconazol de como mínimo 852 ng/ml en estado estacionario, y un valor medio del área bajo la curva de posaconazol en plasma durante 24 horas (AUC) de como mínimo 24.600 ng h/ml en estado estacionario, cuando dicha formulación es suministrada por infusión durante alrededor

de 1 hora para administrar 200 mg de posaconazol, y se repite en un intervalo de 24 horas.

53. La formulación de la Solicitud 1, que se caracteriza además por proporcionar, después de la administración de una dosis de
5 aproximadamente 100 mg de posaconazol, como mínimo una vida media plasmática media de 14,9 a 38,4 horas aproximadamente, o un volumen medio de distribución plasmática en estado estacionario de 200 a 500 L aproximadamente

10 54. La formulación de la Solicitud 1, que se caracteriza además por proporcionar una concentración en plasma máxima media ($C_{m\acute{a}x}$) de posaconazol de como mínimo 1.480 ng/ml en estado estacionario, y un valor medio del área bajo la curva de posaconazol en plasma durante 24 horas (AUC) de como mínimo 24 600 ng h/ml en estado estacionario,
15 cuando dicha formulación es suministrada por infusión durante alrededor de 1 hora para administrar como mínimo 200 mg de posaconazol, y se repite en un intervalo de 24 horas.

55. La formulación de la Solicitud 1, que se caracteriza además por
20 proporcionar, después de la administración de una dosis de aproximadamente 200 mg de posaconazol, como mínimo una vida media plasmática media de 18,7 a 35,5 horas aproximadamente, o un volumen medio de distribución plasmática en estado estacionario de 200 a 500 L aproximadamente

56. La formulación de la Solicitud 1, que se caracteriza además por proporcionar, después de la administración de una dosis de aproximadamente 400 mg de posaconazol, como mínimo una vida media plasmática media de 18,5 a 51.4 horas aproximadamente, o un volumen medio de distribución plasmática en estado estacionario de 200 a 500 L aproximadamente

57 La formulación de la Solicitud 1, que se caracteriza además por proporcionar, después de la administración de una dosis de aproximadamente 600 mg de posaconazol, como mínimo una vida media plasmática media de 27,2 a 50,6 horas aproximadamente, o un volumen medio de distribución plasmática en estado estacionario de 200 a 500 L aproximadamente.

58. La formulación de la Solicitud 1, que se caracteriza además por proporcionar un perfil medio de concentración de posaconazol en sangre sustancialmente similar al perfil representado en el gráfico 1 cuando dicha formulación es suministrada mediante infusión, durante 1 hora aproximadamente, para administrar entre 25 y 600 mg de posaconazol.

59 La formulación de la Solicitud 1, que se caracteriza además por proporcionar un perfil medio de concentración de posaconazol en plasma sustancialmente similar al perfil representado en el gráfico 2 cuando dicha formulación es suministrada mediante infusión, durante 1 hora aproximadamente, para administrar entre 25 y 600 mg de posaconazol.

60 La formulación de la Solicitud 1, que se caracteriza además por brindar una proporción de $C_{\text{máx}}$ media sanguínea a $C_{\text{máx}}$ media plasmática

de posaconazol de entre 1,5 y 3,8 aproximadamente, cuando se suministra una dosis individual de dicha formulación por infusión durante 1 hora aproximadamente para administrar entre 25 y 600 mg de posaconazol.

5 61. La formulación de la Solicitud 1, que se caracteriza además por brindar una proporción de $C_{\max}$ media sanguínea a $C_{\max}$ media plasmática de posaconazol de entre 2,1 y 3,3 aproximadamente, cuando se suministra una dosis individual de dicha formulación por infusión durante 1 hora aproximadamente para administrar 25 mg de
10 posaconazol.

62 La formulación de la Solicitud 1, que se caracteriza además por brindar una proporción de $C_{\max}$ media sanguínea a $C_{\max}$ media plasmática de posaconazol de entre 1,9 y 3,8 aproximadamente, cuando se suministra una dosis individual de dicha formulación por infusión
15 durante 1 hora aproximadamente para administrar 50 mg de posaconazol.

63 La formulación de la Solicitud 1, que se caracteriza además por brindar una proporción de $C_{\max}$ media sanguínea a $C_{\max}$ media plasmática de posaconazol de entre 2,2 y 3,3 aproximadamente, cuando se
20 suministra una dosis individual de dicha formulación por infusión durante 1 hora aproximadamente para administrar 100 mg de posaconazol.

64. La formulación de la Solicitud 1, que se caracteriza además por brindar una proporción de $C_{\max}$ media sanguínea a $C_{\max}$ media plasmática

de posaconazol de entre 1,5 y 3,2 aproximadamente, cuando se suministra una dosis individual de dicha formulación por infusión durante 1 hora aproximadamente para administrar 200 mg de posaconazol.

5 65 La formulación de la Solicitud 1, que se caracteriza además por brindar una proporción de $C_{m\acute{a}x}$ media sanguínea a $C_{m\acute{a}x}$ media plasmática de posaconazol de entre 1,7 y 3,3 aproximadamente, cuando se suministra una dosis individual de dicha formulación por infusión durante 1 hora aproximadamente para administrar 400 mg de posaconazol

10 66 La formulación de la Solicitud 1, que se caracteriza además por brindar una proporción de C_{max} media sanguínea a $C_{m\acute{a}x}$ media plasmática de posaconazol de entre 1,9 y 3,1 aproximadamente, cuando se suministra una dosis individual de dicha formulación por infusión durante 1 hora aproximadamente para administrar 600 mg de posaconazol

15 67 La formulación de la Solicitud 1, que además se caracteriza por brindar una proporción de C_{max} media sanguínea a C_{max} media plasmática de posaconazol de entre 1,2 y 2,5 aproximadamente, en estado estacionario, cuando se suministra dicha formulación por infusión durante 1 hora aproximadamente, y se repite cada 24 horas, para administrar 25-600 mg de posaconazol

20 68 La formulación de la Solicitud 1, que además se caracteriza por brindar una proporción de $C_{m\acute{a}x}$ media sanguínea a C_{max} media plasmática

de posaconazol de entre 1,5 y 2,3 aproximadamente, en estado estacionario, cuando se suministra dicha formulación por infusión durante 1 hora aproximadamente, y se repite cada 24 horas, para administrar 25 mg de posaconazol.

5 69. La formulación de la Solicitud 1, que además se caracteriza por brindar una proporción de $C_{m\acute{a}x}$ media sanguínea a $C_{m\acute{a}x}$ media plasmática de posaconazol de entre 1,5 y 2,4 aproximadamente, en estado estacionario, cuando se suministra dicha formulación por infusión durante 1 hora aproximadamente, y se repite cada 24 horas, para
10 administrar 50 mg de posaconazol.

70. La formulación de la Solicitud 1, que además se caracteriza por brindar una proporción de $C_{m\acute{a}x}$ media sanguínea a $C_{m\acute{a}x}$ media plasmática de posaconazol de entre 1,7 y 2,5 aproximadamente, en estado estacionario, cuando se suministra dicha formulación por infusión
15 durante 1 hora aproximadamente, y se repite cada 24 horas, para administrar 100 mg de posaconazol.

71 La formulación de la Solicitud 1, que además se caracteriza por brindar una proporción de $C_{m\acute{a}x}$ media sanguínea a $C_{m\acute{a}x}$ media plasmática de posaconazol de entre 1,2 y 2,0 aproximadamente, en estado
20 estacionario, cuando se suministra dicha formulación por infusión durante 1 hora aproximadamente, y se repite cada 24 horas, para administrar 200 mg de posaconazol.

72 La formulación de la Solicitud 1, que además se caracteriza por brindar una proporción de $C_{m\acute{a}x}$ media sanguínea a $C_{m\acute{a}x}$ media plasmática

de posaconazol de entre 1,2 y 2,2 aproximadamente, en estado estacionario, cuando se suministra dicha formulación por infusión durante 1 hora aproximadamente, y se repite cada 24 horas, para administrar 400 mg de posaconazol.

- 5 **73.** La formulación de la Solicitud 1, que además se caracteriza por brindar una proporción de $C_{m\acute{a}x}$ media sanguínea a $C_{m\acute{a}x}$ media plasmática de posaconazol de entre 1,3 y 1,7 aproximadamente, en estado estacionario, cuando se suministra dicha formulación por infusión durante 1 hora aproximadamente, y se repite cada 24 horas, para
10 administrar 600 mg de posaconazol

74 El método de la Solicitud 37, donde dicho animal es un ser humano

75. El método de la Solicitud 37, donde dicho animal no es un ser humano

- 15 **76.** El método de la Solicitud 40, donde dicho animal es un ser humano.

77. El método de la Solicitud 40, donde dicho animal no es un ser humano

- 78 La formulación de la Solicitud 1, caracterizada además por ser
20 bioequivalente a la formulación de cualquiera de las siguientes Solicitudes: 1, 20, 21, 22, 23, 28 o 29.

79 El método de la Solicitud 37 que comprende además la administración de una dosis inicial en bolus de la mencionada

formulación y luego, la administración de una dosis de mantenimiento de dicha formulación por vía intravenosa

- 80 Un método de tratamiento o de prevención de una infección en un animal que lo necesite, que comprende la administración a dicho animal
- 5 de una cantidad efectiva de posaconazol para una concentración en plasma máxima media (C_{max}) de posaconazol de como mínimo 467 ng/ml aproximadamente, en estado estacionario, y un valor medio del área bajo la curva de posaconazol en plasma durante 24 horas (AUC) de como
- 10 mínimo 9 840 ng h/ml en estado estacionario, cuando dicha formulación se suministra por infusión durante 1 hora aproximadamente, para administrar 100 mg de posaconazol, y se repite en un intervalo de 24 horas aproximadamente

p.. SCHERING CORPORATION

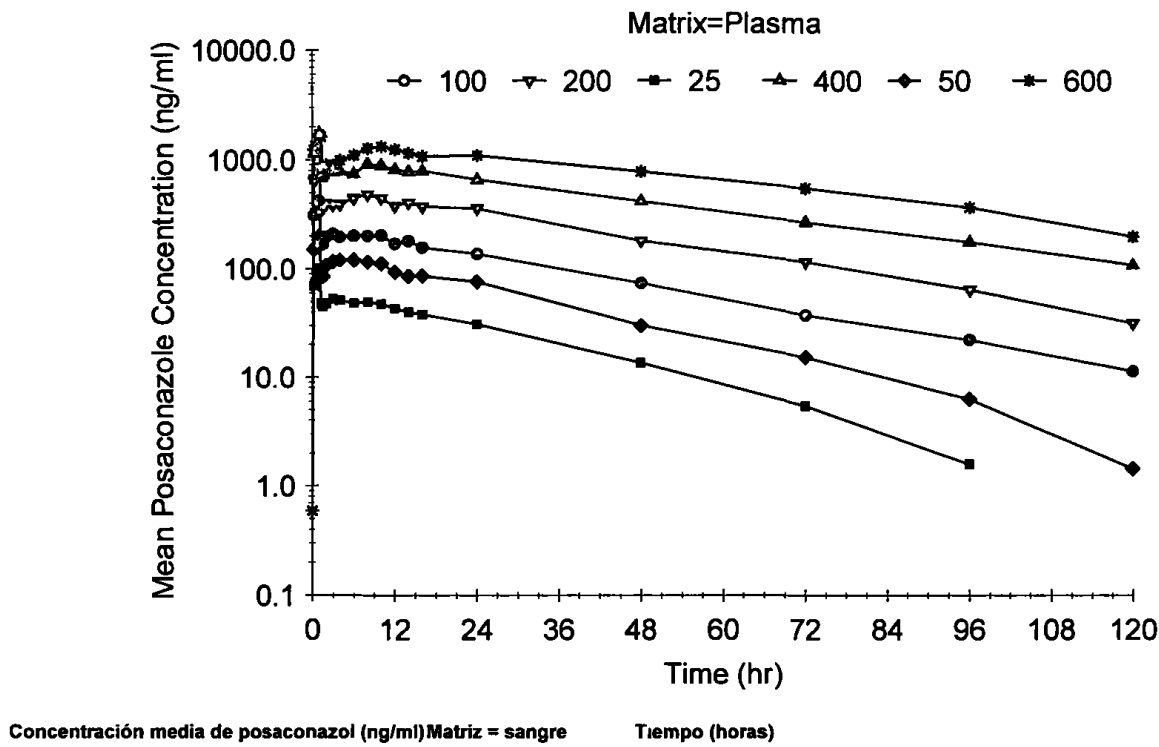
RESUMEN

Esta invención proporciona formulaciones útiles para tratar infecciones, en particular, formulaciones que incluyen el ingrediente farmacéutico activo posaconazol en una suspensión inyectable que es estable cuando se la somete a la esterilización terminal por vapor.

5

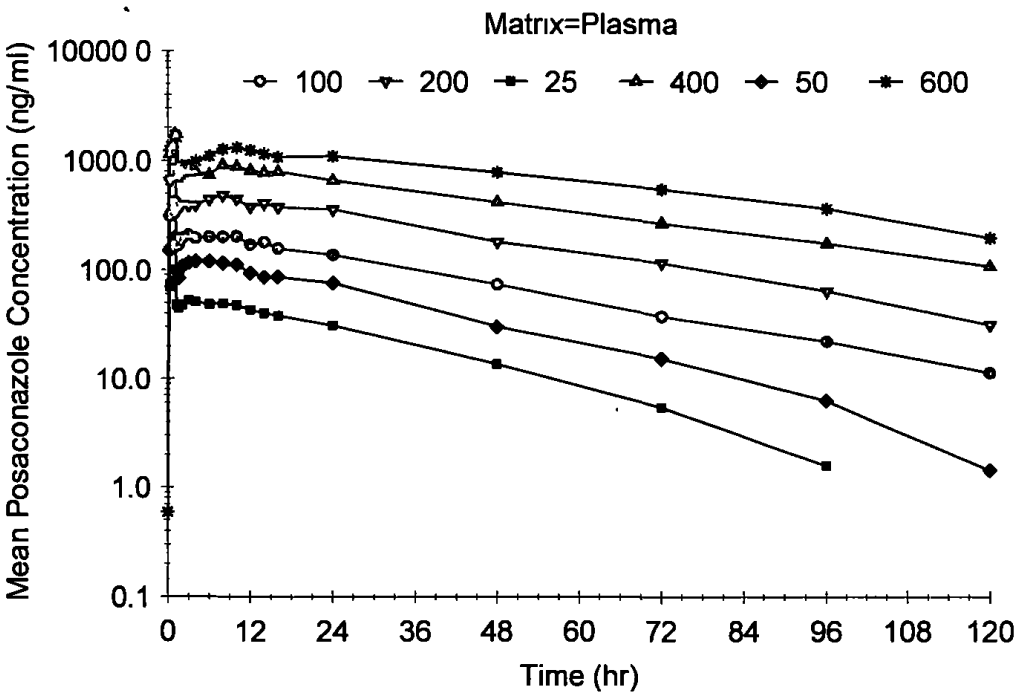
53330_1

Gráfico 1



182

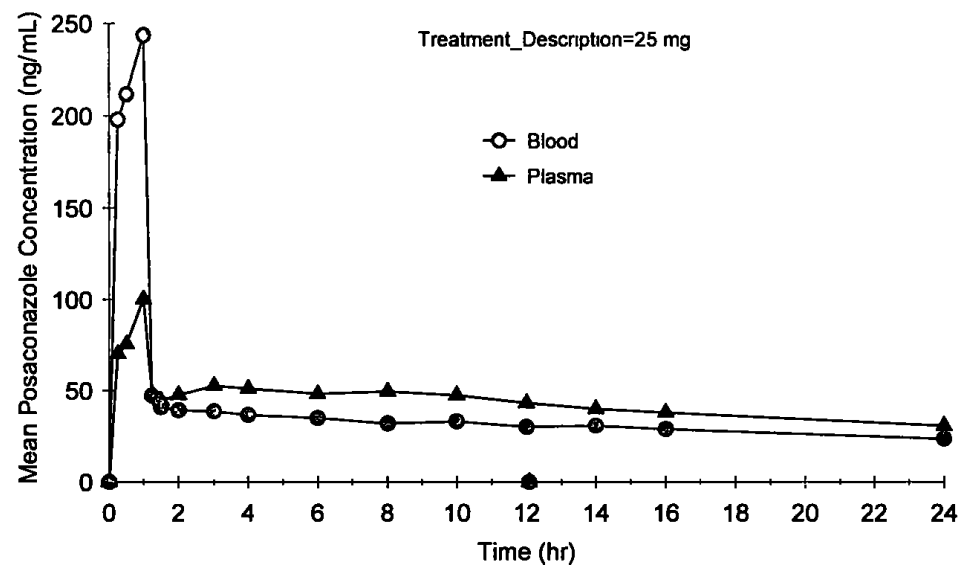
Gráfico 2



LEYENDA: Concentración media de posaconazol (ng/ml) Matriz = plasma Tiempo (horas)

183

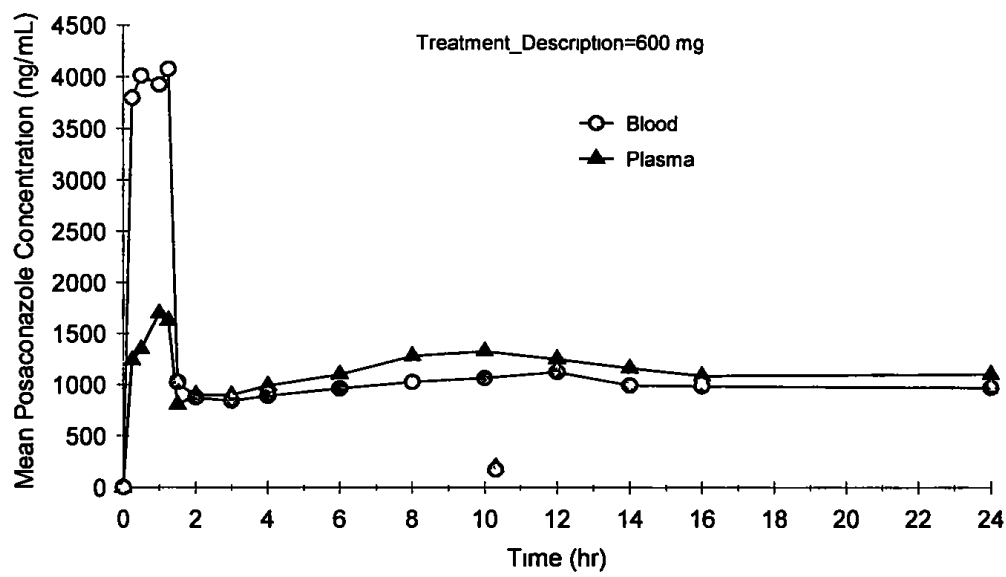
Gráfico 3



LEYENDA: Concentración media de posaconazol (ng/ml) Tratamiento_Descripción = 25 mg
Sangre (línea roja) Plasma (línea azul) Tiempo (horas)

Handwritten signature or mark.

Gráfico 4



5 LEYENDA: Concentración media de posaconazol (ng/ml) Tratamiento_Descripción = 600 mg
Sangre (línea roja) Plasma (línea azul) Tiempo (horas)

185

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2005/018945

192

186

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K9/10 A61K31/496 A61P33/00 A61P31/10		
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) IPC 7 A61K A61P		
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, WPI Data, PAJ, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
Y	US 2003/055067 A1 (SHARPE STEFAN ET AL) 20 March 2003 (2003-03-20) claims 1-20 paragraphs '0019!, '0025!	1-80
Y	US 5 091 188 A (HAYNES ET AL) 25 February 1992 (1992-02-25) cited in the application example 1 column 19, line 1 - line 6 abstract	1-80
A	WO 02/080678 A (SCHERING CORPORATION; SHARPE, STEFAN; SEQUEIRA, JOEL; HARRIS, DAVID; M) 17 October 2002 (2002-10-17) cited in the application page 5, line 22 - page 7, line 12 ----- -/-	1-80
☒ 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 citation or other special reason (as specified) "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, such combination being obvious to a person skilled in the art "S" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 15 September 2005		Date of mailing of the international search report 23/09/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentleer 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Sindel, U

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2005/018945

193

C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
A	NOMEIR AMIN A ET AL: "Pharmacokinetics of SCH 56592, a new azole broad-spectrum antifungal agent, in mice, rats, rabbits, dogs, and cynomolgus monkeys" ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, WASHINGTON, DC, US, vol. 44, no. 3, March 2000 (2000-03), pages 727-731, XP002204276 ISSN: 0066-4804 page 727, column 2, last paragraph - page 728, column 1, paragraph 1	1-80
A	EZZET F ET AL: "THE PHARMACOKINETICS OF POSACONAZOLE IN NEUTROPENIC ONCOLOGY PATIENTS" INTERSCIENCE CONFERENCE ON ANTIMICROBIAL AGENTS & CHEMOTHERAPY, vol. 41, 22 September 2001 (2001-09-22), page 4, XP001188159 the whole document	1-80
A	MELLINGHOFF I ET AL: "USE OF POSACONAZOLE (SCH56592) FOR TREATMENT OF INVASIVE FUNGAL INFECTIONS REFRACTORY TO STANDARD ANTIFUNGAL THERAPY" BLOOD, W.B.SAUNDERS COMPANY, ORLANDO, FL, US, vol. 96, no. 11, PART 2, 16 November 2000 (2000-11-16), page 341B, XP008028017 ISSN: 0006-4971 the whole document	1-80

187

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2005/018945

1014
188

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 claims 36-46, 49-50, 74-77 and 79-80 are 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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2005/018945

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2003055067	A1	20-03-2003	NONE
US 5091188	A	25-02-1992	AT 181234 T 15-07-1999 AU 7852891 A 11-11-1991 CA 2078990 A1 27-10-1991 DE 69131349 D1 22-07-1999 DE 69131349 T2 18-11-1999 DK 533690 T3 22-11-1999 EP 0533690 A1 31-03-1993 ES 2134776 T3 16-10-1999 GR 3030825 T3 30-11-1999 JP 3261129 B2 25-02-2002 JP 5507685 T 04-11-1993 KR 159114 B1 01-12-1998 MX 25532 A 01-10-1993 WO 9116068 A1 31-10-1991 ZA 9103122 A 29-04-1992
WO 02080678	A	17-10-2002	BR 0208626 A 09-03-2004 CA 2443089 A1 17-10-2002 CN 1499930 A 26-05-2004 EP 1372394 A1 02-01-2004 HU 0400856 A2 30-08-2004 JP 2004527525 T 09-09-2004 MX PA03009021 A 12-02-2004 NO 20034419 A 02-12-2003 NZ 528363 A 29-04-2005 PL 363965 A1 29-11-2004 ZA 200307684 A 03-01-2005

OLARTERAISBECK

190



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad. 06-120230- -00000-0000
Fec 2006-11-29 17:21:55 Dep 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTE CIVIL
Ene 379 FASE NACIONAL II
Act 411 PRESENTACION
Folios 135

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

28/12/06

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I.

☒ Capítulo II.

2

SOLICITANTE (71)

Nombre: SCHERING CORPORATION

Dirección: 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth,
New Jersey 07033-0530, E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE
Lugar de Constitución: ESTADOS UNIDOS DE
AMERICA

Teléfono: _____ Fax: _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: J. IAN RAISBECK

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 79.376.996
TP 135.799

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/018945 Fecha Mayo 27, 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/117831 Fecha Diciembre 15, 2005

8

Título (54) COMPOSICIONES FARMACEUTICAS INYECTALES DE POSACONAZOL CON
PARTICULAS ESTABILIZADAS.

Clasificación Internacional (51) A61K 9/10, 31/496, A61P 33/00, 31/10.

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Mayo 28, 2004

(31) Número de Solicitud

60/575.126

9

Comprobante de pago No. 06-91.059

Fecha Noviembre 28, 2006

LISTA DE INVENTORES PCT/US2005/018945

LEONORE WITCHEY-LAKSHMANAN

21 Boxwood Road, Piscataway
New Jersey 08854

Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

SYDNEY UGWU

4005 Stoney Island Avenue,
Gurnee, Illinois 60031,
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Nigeria

VARDA SANDWEISS

109-33 71st Road, Apt. 10A
Forest Hills, New York 11375
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

CATHERINE HARDALO

461 Western Avenue,
Morristown, New Jersey 07960
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

ROBERTA S. HARE

27 Kalson Road,
Gillette, New Jersey 07933
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

GOPAL KRISHNA

58 Timber Ridge Road,
North Brunswick, New Jersey 08902,
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

ZAIQI WANG

274 McKinley Avenue, Edison,
New Jersey 08820
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

MARCO TAGLIETTI

62 Glen Eagle Drive,
Watchung, New Jersey 07069
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

REIVINDICACIONES

1. Una formulación que comprende una suspensión de posaconazol estabilizada por un fosfolípido, en una mezcla que contiene un protector térmico y un sistema tampón.
- 2 La formulación de la Solicitud 1 donde dicha agua ha sido eliminada por liofilización
- 3 La formulación de la Solicitud 1 donde dicha formulación ha sido esterilizada por autoclave.
- 4 La formulación de la Solicitud 1 donde dicha formulación ha sido esterilizada por irradiación.
- 5 La formulación de la Solicitud 1 donde el sistema tampón contiene fosfato sódico.
- 6 La formulación de la Solicitud 1 donde el sistema tampón contiene un tampón orgánico.
- 7 La formulación de la Solicitud 1, donde el sistema tampón contiene como mínimo uno de los siguientes: histidina, ácido cítrico, glicina, citrato de sodio, sulfato de amonio o ácido acético.
- 8 La formulación de la Solicitud 1 donde dicho sistema tampón mantiene un pH de 3,0 a 9,0 aproximadamente
- 9 La formulación de la Solicitud 1 donde dicho sistema tampón mantiene un pH de 6,0 a 8,0 aproximadamente.
- 10 La formulación de la Solicitud 1 donde dicho sistema tampón mantiene un pH de 6,4 a 7,6 aproximadamente.

**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 13

Firma Responsable

Fecha 28-NOV-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

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
SCHERING CORPORATION

REFERENCIA	Radicación No.	6 120230
	Solicitud internacional	PCT/US2005/018945
	Fecha inicio fase nacional	28/12/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	1885

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.
2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

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 CARMENZA OSPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 09-FEB. 2007
lerazo