



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 957 620**

⑯ Int. Cl.:

<b>A61K 9/19</b>	(2006.01)	<b>A61K 9/06</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/00</b>	(2006.01)	<b>A61K 9/107</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/20</b>	(2006.01)		
<b>A61K 38/08</b>	(2009.01)		
<b>A61K 38/12</b>	(2006.01)		
<b>A61K 47/12</b>	(2006.01)		
<b>A61K 47/18</b>	(2007.01)		
<b>A61K 47/26</b>	(2006.01)		
<b>A61P 31/10</b>	(2006.01)		
<b>A61K 47/10</b>	(2007.01)		

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2013 E 19210051 (9)**

⑯ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.06.2023 EP 3677252**

⑯ Título: **Regímenes de dosificación para los compuestos de la clase de las equinocandinas**

⑯ Prioridad:

19.03.2012 US 201261612676 P  
28.09.2012 US 201261707142 P

⑯ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**23.01.2024**

⑯ Titular/es:

CIDARA THERAPEUTICS, INC. (100.0%)  
6310 Nancy Ridge Drive Suite 101  
San Diego CA 92121, US

⑯ Inventor/es:

RADHAKRISHNAN, BALASINGAM;  
JAMES, KENNETH DUKE;  
VAIDYA, ANURADHA y  
POLOWY, KAREN

⑯ Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

**ES 2 957 620 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Regímenes de dosificación para los compuestos de la clase de las equinocandinas

5 **Antecedentes de la invención**

[0001] Esta invención se refiere al campo del tratamiento de infecciones fúngicas.

[0002] La necesidad de nuevos tratamientos antifúngicos es significativa, y es especialmente crítica en el campo médico. Los pacientes inmunocomprometidos constituyen quizás el mayor desafío para la prestación de atención médica moderna. Durante las últimas tres décadas ha habido un aumento dramático en la frecuencia de infecciones fúngicas en estos pacientes (Herbrecht, Eur. J. Haematol., 56:12, 1996; Cox et al., Curr. Opin. Infect. Dis., 6:422, 1993; Fox, ASM News, 59:515, 1993). Las micosis profundas se observan cada vez más en pacientes sometidos a trasplantes de órganos y en pacientes que reciben quimioterapia agresiva contra el cáncer (Alexander et al., Drugs, 54:657, 1997). Los patógenos más comunes asociados con infecciones fúngicas invasivas son la levadura oportuna, *Candida albicans* y el hongo filamento, *Aspergillus fumigatus* (Bow, Br. J. Haematol., 101:1, 1998; Wamock, J. Antimicrob. Chemother., 41:95, 1998). Se estima que 200.000 pacientes por año adquieren infecciones fúngicas nosocomiales (Beck-Sague et al., J. Infect. Dis., 167:1247, 1993). También se añade al aumento en el número de infecciones fúngicas la aparición del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), donde prácticamente todos los pacientes se ven afectados con alguna forma de micosis durante el curso de la enfermedad (Alexander et al., Drugs, 54:657, 1997; Hood et al., J. Antimicrob. Chemother., 37:71, 1996). Los organismos más comunes encontrados en estos pacientes son *Cryptococcus neoformans*, *Pneumocystis carinii* y *C. albicans* (HIV/AIDS Surveillance Report, 1996, 7(2), Edición de fin de año; Polis, M.A. et al., AIDS: Biology, Diagnosis, Treatment and Prevention, cuarta edición, 1997). Se están informando con regularidad nuevos patógenos fúngicos oportunistas como *Penicillium marneffei*, *C. krusei*, *C. glabrata*, *Histoplasma capsulatum* y *Coccidioides immitis* en pacientes inmunocomprometidos en todo el mundo.

[0003] El desarrollo de regímenes de tratamiento antifúngico ha sido un desafío continuo. Los fármacos actualmente disponibles para el tratamiento de infecciones fúngicas incluyen la anfotericina B, un polieno macrólido que interactúa con esteroles de la membrana fúngica, la flucitosina, una fluoropirimidina que interfiere con la proteína fúngica y la biosíntesis de ADN, y una variedad de azoles (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol y fluconazol) que inhiben la biosíntesis de la membrana fúngica-esterol (Alexander et al., Drugs, 54: 657, 1997). Aunque la anfotericina B tiene una amplia gama de actividad y se considera la "norma establecida" de la terapia antifúngica, su uso es limitado debido a las reacciones relacionadas con la infusión y la nefrotoxicidad (Wamock, J. Antimicrob. Chemother., 41:95, 1998). El uso de flucitosina también está limitado debido al desarrollo de microbios resistentes y su estrecho espectro de actividad. El uso generalizado de azoles está provocando la aparición de cepas clínicamente resistentes de *Candida* spp. Debido a los problemas asociados con los tratamientos actuales, hay una búsqueda continua de nuevos tratamientos.

[0004] Cuando la caspofungina de equinocandinas fue aprobada para la venta en 2001, representaba la primera nueva clase de agentes antifúngicos aprobada en más de una década. Desde entonces, se han aprobado en varios mercados otros dos antifúngicos de equinocandinas, la anidulafungina y la micafungina. Cada agente de esta clase de compuestos actúa mediante la inhibición de la β-1, 3-glucano sintasa, que es una enzima clave en la síntesis de glucano en la pared celular de muchos hongos. Estos tres fármacos se fabrican semisintéticamente, comenzando con productos naturales obtenidos por fermentación.

[0005] Las equinocandinas son un amplio grupo de agentes antifúngicos que típicamente están compuestos por un hexapéptido cíclico y una cola lipófila, la última de las cuales está unida al núcleo del hexapéptido a través de un enlace amida. Aunque muchas equinocandinas son productos naturales, los miembros clínicamente relevantes de esta clase han sido todos derivados semisintéticos. Aunque las equinocandinas de origen natural poseen cierto grado de actividad antifúngica, no han sido adecuadas como agentes terapéuticos, principalmente debido a su pobre solubilidad acuosa, potencia insuficiente y/o acción hemolítica. Las equinocandinas aprobadas son productos de intensos esfuerzos para generar derivados o análogos que mantienen o mejoran tras la inhibición de la glucano sintasa, pero no provocan efectos hemolíticos. Como agentes terapéuticos, son compuestos atractivos en términos de sus vidas medias sistémicas, grandes ventanas terapéuticas, perfiles de seguridad y relativa falta de interacciones con otros fármacos. Desafortunadamente, la pobre absorción intestinal de estos compuestos los ha relegado a la administración por infusión intravenosa. Aunque los pacientes que reciben estos fármacos a menudo son hospitalizados con infecciones graves, la capacidad para pasar pacientes de administración intravenosa en un hospital a administración oral en el entorno hogareño sería muy deseable, especialmente teniendo en cuenta que el curso del régimen excede comúnmente los 14 días. Además, una equinocandina oral puede ampliar el uso de esta clase de fármacos para incluir a pacientes que presentan infecciones fúngicas leves.

60 **Sumario de la invención**

[0006] La invención está definida por las reivindicaciones adjuntas. En un primer aspecto, la invención presenta el compuesto 22 o un sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para tratar una infección por hongos en un sujeto, el método que comprende (i) administrar una dosis de carga del compuesto 22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al sujeto; y (ii) administrar una o más dosis de mantenimiento del compuesto 22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a el sujeto, en donde cada una de las dosis de carga y las dosis de

mantenimiento se administran en una cantidad que juntas son suficientes para tratar la infección por hongos. Por ejemplo, la dosis de carga se puede administrar mediante inyección (por ejemplo, por vía subcutánea) u oralmente seguida de una dosis de mantenimiento administrada por vía oral, intravenosa, nasal, subcutánea o transdérmica. En una realización, la dosis de carga se administra por vía intravenosa. Por ejemplo, la dosis de carga administrada por vía intravenosa (por ejemplo, como bolo o infusión) puede administrarse en una cantidad suficiente para producir una concentración en estado estacionario media del compuesto 22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en plasma de 100 ng/ml a 20.000 ng/ml (por ejemplo, de 100 a 500, 400 a 1.000, 800 a 3.000, 2.000 a 7.000, 6.000 a 10.000, 8.000 a 14.000, o 12.000 a 20.000 ng/ml); puede administrarse por vía intravenosa al sujeto en una cantidad del compuesto 22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo por peso corporal del sujeto de 0,5 mg/kg a 20 mg/kg (por ejemplo, de 0,5 a 2,0, 1,0 a 4,0, 3,0 a 10, 8,0 a 15, o 13 a 20 mg/kg); y/o puede administrarse por vía intravenosa al sujeto en una cantidad de compuesto 22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de 25 mg a 1.400 mg (por ejemplo, de 25 a 50, 40 a 80, 75 a 130, 125 a 170, 150 a 200, 190 a 250, 230 a 500, 450 a 750, 650 a 1.000, o 900 a 1.400 mg) durante un período de 24 horas. Alternativamente, la dosis de carga puede administrarse por vía oral. Por ejemplo, administrarse por vía oral al sujeto en una cantidad de compuesto 22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de 250 mg a 4.000 mg (por ejemplo, de 250 a 500, 400 a 800, 750 a 1300, 1250 a 1700, o 1.500 a 4.000 mg) durante un período de 24 horas. En una forma de realización de cualquiera de los métodos anteriores, las dosis de mantenimiento pueden administrarse durante un período de 2 a 45 días (por ejemplo, 2 a 10, 7 a 14, 10 a 21, o 18 a 30 días, o 24 a 45 días) después del inicio del tratamiento. Las dosis de mantenimiento pueden administrarse, por ejemplo, a una tasa de una vez a la semana a tres veces al día (por ejemplo, una vez cada 5-7 días, una vez cada 3 días, cada dos días, una vez al día, dos veces al día, o tres veces al día). El compuesto de clase de las equinocandinas es compuesto 22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas formas de realización, la dosis de carga incluye la administración intravenosa de 50 a 400 mg (por ejemplo, 50 a 125, 75 a 300, o 100 a 400 mg) del compuesto 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas formas de realización, el método incluye una dosificación de mantenimiento que incluye la administración oral de 250 a 800 mg (por ejemplo, 250 a 300, 275 a 450, 425 a 625 o 600 a 800 mg) del compuesto 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, todos los días o cada dos días o cada tres días. En algunas formas de realización, el método incluye una dosificación de mantenimiento que incluye la administración subcutánea de 25 a 150 mg (por ejemplo, 25 a 30, 35 a 45, 30 a 70, 50 a 100, 70 a 120 o 110 a 150 mg) del compuesto 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, todos los días o cada dos días o una vez cada tres días o una vez cada cinco días. En algunas formas de realización, el método incluye dosificación de mantenimiento que incluye la administración de bolo IV de 25 a 150 mg (por ejemplo, 25 a 30, 35 a 45, 30 a 70, 50 a 100, 70 a 120 o 110 a 150 mg) de compuesto 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, todos los días o cada dos días o cada tres días o cada cinco días. En algunas formas de realización, el método incluye una dosificación de mantenimiento que incluye la administración de bolo IV de 25 a 150 mg (por ejemplo, 25 a 30, 35 a 45, 30 a 70, 50 a 100, 70 a 120 o 110 a 150 mg) de compuesto 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, todos los días o cada dos días o cada tres días o una vez cada cinco días.

**[0007]** En una forma de realización particular de cualquiera de los métodos anteriores, el paso (ii) incluye administrar por vía oral al sujeto una composición farmacéutica en forma de dosificación unitaria que incluye: (a) un fármaco seleccionado del compuesto 22 y sales del mismo; y (b) del 0,5% al 90% (p/p) (por ejemplo, del 0,5% al 5%, del 2,5% al 7,5%, del 7% al 12%, del 10% al 25%, del 25% al 35%, del 30% al 50%, o del 40% al 90% (p/p)) de un aditivo, en donde el aditivo está presente en una cantidad suficiente para aumentar la biodisponibilidad oral del compuesto 22, o sal del mismo. En formas de realización particulares, el aditivo se selecciona de acil carnitinas, alquil sacáridos, éster sacáridos, ácidos grasos amido, surfactantes de sulfonato de amonio, ácidos y sales biliares (incluyendo ácido cárboxico y sales del mismo), quitosano y derivados del mismo, ácidos grasos y sales o ésteres de los mismos, glicéridos, alcoholes aromáticos hidrófilos, fosfolípidos pegilados, moduladores de la unión hermética epitelial peptídica, fosfolípidos, alquiléteres de polietilenglicol, glicéridos poliglicolizados, ésteres de ácidos grasos de poliglicerol, surfactantes de polisorbitatos, ácidos carboxílicos, polietilenglicoles y mezclas de los mismos.

**[0008]** En formas de realización particulares del método anterior, la dosis de carga se administra por vía intravenosa (por ejemplo, por bolo o infusión intravenosas) y la dosis de mantenimiento se administra por vía oral; la dosis de carga se administra por vía subcutánea y la dosis de mantenimiento se administra por vía oral; la dosis de carga se administra por vía intravenosa (por ejemplo, mediante bolo o infusión intravenosas) y la dosis de mantenimiento se administra por vía subcutánea; la dosis de carga se administra por vía subcutánea y la dosis de mantenimiento se administra por vía subcutánea; la dosis de carga se administra por vía oral y la dosis de mantenimiento se administra por vía oral; o la dosis de carga se administra por vía intravenosa (por ejemplo, por bolo o infusión intravenosas) y la dosis de mantenimiento se administra por inyección (por ejemplo, por bolo o infusión intravenosas, o por inyección subcutánea). En formas de realización particulares del método que incluyen un bolo intravenoso, la cantidad del compuesto 22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo administrada es de 50 mg a 500 mg (por ejemplo, de 50 a 100, 100 a 200, 150 a 225, 200 a 300, 275 a 400, o 400 a 500 mg) en una inyección de bolo individual.

**[0009]** En formas de realización particulares, el aditivo se selecciona de acil carnitinas, alquil sacáridos, éster sacáridos, ácidos grasos amido, surfactantes de sulfonato de amonio, ácidos y sales biliares (incluyendo ácido cárboxico y sales del mismo), quitosano y derivados del mismo, ácidos grasos y sales o ésteres de los mismos, glicéridos, alcoholes aromáticos hidrófilos, fosfolípidos pegilados, moduladores de la unión estrecha epitelial peptídica, fosfolípidos, alquiléteres de polietilenglicol, glicéridos poliglicolizados, ésteres de ácidos grasos de poliglicerol, surfactantes de polisorbitatos, ácidos carboxílicos, polietilenglicoles y mezclas de los mismos. En ciertas formas de realización, la composición farmacéutica puede incluir del 2% al 90% (p/p) (por ejemplo, del 3% al 6%, del 3% al 8%, del 5% al 12%, del 8% al 16%, del 15% al

25%, del 25% al 35%, del 35% al 65%, o del 65% al 90% (p/p) de alquil sacárido o éster sacárido, opcionalmente incluyendo además del 0,5% al 15% (p/p) (por ejemplo, del 0,5% al 2,5%, del 1% al 4%, del 3% al 7%, del 5% al 10%, del 7% al 12%, o del 11% al 15% (p/p) de surfactante de polisorbato. En formas de realización particulares, la composición farmacéutica puede incluir del 2% al 90% (p/p) (por ejemplo, del 3% al 6%, del 3% al 8%, del 5% al 12%, del 8% al 16%, del 15% al 25%, del 25% al 35%, del 35% al 65% o del 65% al 90% (p/p) de glicérido, opcionalmente, incluyendo además de 0,5% al 15% (p/p) (por ejemplo, del 0,5% al 2,5%, del 1% al 4%, del 3% al 7%, del 5% al 10%, del 7% al 12% o del 11% al 15% (p/p) de surfactante de polisorbato. En algunas formas de realización, la composición farmacéutica puede incluir del 1% al 90% (p/p) (por ejemplo, del 2% al 5%, del 3% al 8%, del 5% al 12%, del 10% al 18%, del 15% al 24%, del 20% al 30%, del 25% al 35%, del 30% al 50%, del 50% al 70%, o del 65% al 90% (p/p) de ácido graso, o una sal o éster del mismo. En ciertas formas de realización, la composición farmacéutica puede incluir del 1% al 90% (p/p) (por ejemplo, del 2% al 6%, del 5% al 12%, del 10% al 18%, del 15% al 25%, del 20% al 35%, del 30% al 45%, del 40% al 60%, o del 55% al 90% (p/p) de acil carnitina, que incluye opcionalmente un tampón para formar, tras la exposición al agua, una solución que tiene un pH de 2,5 a 8. En algunas formas de realización, la composición farmacéutica puede incluir del 1% al 90% (p/p) (por ejemplo, del 2% al 5%, del 3% al 8%, del 5% al 12%, del 10% al 18%, del 15% al 24%, del 20% al 30%, del 25% al 35%, del 30% al 50%, del 50% al 70%, o del 65% al 90% (p/p) de ácido carboxílico, o una sal del mismo. En ciertas formas de realización, la composición farmacéutica puede incluir del 1% al 90% (p/p) (por ejemplo, del 2% al 5%, del 3% al 8%, del 5% al 12%, del 10% al 18%, del 15% al 24%, del 20% al 30%, del 25% al 35%, del 30% al 50%, del 50% al 70%, o del 65% al 90% (p/p) de polietilenglicoles. En formas de realización particulares, la composición farmacéutica incluye un alquil sacárido o éster sacárido, en donde la relación en peso del compuesto 22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con el alquil sacárido, o con el éster sacárido, es de 1:1 a 1:20 (por ejemplo, de 1:1 a 1:3, 1:2 a 1:5, 1:4 a 1:10, o 1:5 a 1:20). En ciertas formas de realización, la composición farmacéutica incluye un glicérido, en donde la relación en peso del compuesto 22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con el glicérido es de 1:1 a 1:20 (por ejemplo, de 1:1 a 1:3, 1:2 a 1:5, 1:4 a 1:10 o 1:5 a 1:20). En algunas formas de realización, la composición farmacéutica incluye un ácido graso, o una sal o éster del mismo, en donde la relación en peso del compuesto 22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con el ácido graso, o una sal del mismo, es de 1:1 a 1:30 (por ejemplo, de 1:1 a 1:3, 1:2 a 1:5, 1:4 a 1:10 o 1:10 a 1:30). En formas de realización particulares, la composición farmacéutica incluye una acil carnitina (por ejemplo, palmitoil carnitina o lauroil carnitina), en donde la proporción en peso del compuesto 22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con la acil carnitina es de 1:1 a 1:30 (por ejemplo, de 1:1 a 1:3, 1:2 a 1:5, 1:4 a 1:10 o 1:10 a 1:30). En formas de realización particulares, la composición farmacéutica incluye un ácido carboxílico (por ejemplo, ácido cítrico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido malónico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido láctico, ácido málico, ácido L-glutámico, ácido L-aspártico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido salicílico o mezclas de los mismos), en donde la relación en peso del compuesto 22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con el ácido carboxílico es de 1:1 a 1:30 (por ejemplo, de 1:1 a 1:3, 1:2 a 1:5, 1:4 a 1:10 o 1:10 a 1:30). En formas de realización particulares, la composición farmacéutica incluye un polietilenglicol (por ejemplo, PEG 100, PEG 400, PEG 1.000, etc.), en donde la relación en peso del compuesto 22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con el polietilenglicol es de 1:1 a 1:30 (por ejemplo, de 1:1 a 1:3, 1:2 a 1:5, 1:4 a 1:10 o 1:10 a 1:30).

**[0010]** En una forma de realización de cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores, la forma de dosificación unitaria incluye de 50 a 4.000 mg (por ejemplo, de 50 a 300, de 250 a 750, de 500 a 1.500, o de 1.000 a 4.000 mg) del compuesto 22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La forma de dosificación unitaria puede formularse para liberación inmediata.

**[0011]** La composición farmacéutica contiene el compuesto 22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

**[0012]** En una forma de realización de cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores, el aditivo está presente en una cantidad suficiente para producir, tras la administración oral a un sujeto, una biodisponibilidad media del 3% al 30% (por ejemplo, 4±2%, 6±2%, 8±2%, 10±2%, 12±3%, 15±3%, 18±4%, 22±6% o 27±3%)

**[0013]** Una forma de realización comprende también el compuesto 22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método para tratar una infección fungica en un sujeto mediante la administración subcutánea al sujeto de una solución acuosa que incluye el compuesto 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad que es suficiente para tratar la infección fungica. En formas de realización particulares la solución acuosa puede administrarse por vía subcutánea al sujeto dos veces al día, diariamente, cada dos días, cada tres días, o una vez por semana durante un período de por lo menos 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 2 meses, 3 meses o 4 meses. La solución acuosa puede incluir de 25 mg/ml a 500 mg/ml del compuesto 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, 30±5, 40±10, 50±10, 60±10, 70±10, 80±10, 100±15 mg/ml, 130±20 mg/ml, 160±30 mg/ml, 190±30 mg/ml, 250±50 mg/ml o 400±100 mg/ml). En formas de realización particulares, se administran de 0,05 ml a 2,0 ml de la solución acuosa al sujeto diariamente. En algunas formas de realización, la cantidad de compuesto 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrada por vía subcutánea al sujeto es de 10 mg a 100 mg (por ejemplo, 15±5, 25±10, 50±20, 70±25 u 80±20 mg) al día.

**[0014]** En un aspecto relacionado, la invención presenta un dispositivo para inyectar una solución acuosa del compuesto 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en un sujeto, que incluye un recipiente que contiene de 0,05 ml a 10 ml de la solución acuosa (por ejemplo, de 0,2 ml a 0,5 ml, 0,5 ml a 3 ml, 2 ml a 5 ml, 4 ml a 7 ml, o 6 ml a 10 ml de la solución acuosa) y una aguja. Por ejemplo, el dispositivo puede ser un dispositivo inyector de pluma que contiene un

cartucho precargado, como un dispositivo de pluma medido con una micro aguja. En formas de realización particulares, el recipiente es un cartucho. En formas de realización particulares, el dispositivo es una jeringuilla precargada que contiene de 0,05 ml a 1 ml (por ejemplo, de 0,2 ml a 0,5 ml, o de 0,5 ml a 1 ml) de la solución acuosa. En otras formas de realización más, la solución acuosa incluye de 25 mg/ml a 500 mg/ml de compuesto 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo por ejemplo, (30±5, 40±10, 50±10, 60±10, 70±10, 80±10, 100±15 mg/ml, 130±20 mg/ml, 160±30 mg/ml, 190±30 mg/ml, 250±50 mg/ml o 400±100 mg/ml).

5 [0015] Una forma de realización comprende también el compuesto 22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método para tratar una infección fungica en un sujeto mediante la administración al sujeto de un bolo intravenoso de una solución acuosa que incluye el compuesto 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad que es suficiente para tratar la infección fungica. En una forma de realización particular, la solución acuosa incluye de 25 mg/ml a 500 mg/ml (por ejemplo, 30±5, 40±10, 50±10, 60±10, 70±10, 80±10, 100±15 mg/ml, 130±20 mg/ml, 160±30 mg/ml, 190±30 mg/ml, 250±50 mg/ml o 400±100 mg/ml) del compuesto 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La inyección de bolo puede administrarse al sujeto diariamente, cada dos días, o cada tres días, o 10 cada 4-7 días, o cada semana durante un período de por lo menos 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 2 meses, 3 meses, o 15 4 meses. En algunas formas de realización, la cantidad de compuesto 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrada como un bolo intravenoso al sujeto es de 25 mg a 500 mg (por ejemplo, 30±5, 40±10, 50±10, 75±25, 100±25, 150±25, 200±50, 300±100, o 500±100 mg) por administración de bolo.

20 [0016] Una forma de realización comprende también el compuesto 22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método para tratar una infección fungica en un sujeto con necesidad de ello mediante la administración al sujeto de una infusión intravenosa de una solución acuosa que incluye el compuesto 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad que sea suficiente para tratar la infección fungica. En ciertas formas de realización, la solución de infusión incluye de 0,5 mg/ml a 3,0 mg/ml (por ejemplo, 0,75±0,25, 1,0±0,25, 25 1,5±0,25, 2,0±0,25 o 2,50±0,50 mg/ml) del compuesto 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En formas de realización particulares del método, el compuesto 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra al sujeto en dos o más infusiones intravenosas o bolos intravenosos administrados una vez cada 5 a 8 días (por ejemplo, semanalmente durante un período de por lo menos 4 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas). En otra realización, el método incluye además, después de la infusión intravenosa, administrar por vía oral de 200 mg a 1.000 mg (por ejemplo, 250±50, 300±50, 400±50, 500±50, 600±50, 700±50, 800±50, o 900±50 mg) del compuesto 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al sujeto diariamente durante un período de por lo menos 5 a 8 días (por ejemplo, 30 diariamente durante un período de por lo menos 2 semanas, 4 semanas, 6 semanas, 8 semanas, o 12 semanas).

35 [0017] Una forma de realización presenta una composición farmacéutica en forma de dosificación unitaria que incluye de 25 ml a 500 ml (por ejemplo, 50±25, 100±25, 150±50, 250±50, 350±50 o 400±100 ml) de una solución acuosa que incluye de 0,50 mg/ml a 3 mg/ml (por ejemplo, 0,75±0,25, 1,0±0,25, 1,5±0,25, 2,0±0,25, o 2,50±0,50 mg/ml) del compuesto 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la forma de dosificación unitaria es adecuada para la infusión intravenosa en un sujeto.

40 [0018] Una forma de realización presenta una composición farmacéutica en forma de dosificación unitaria que incluye de 1 ml a 10 ml (por ejemplo, 1,5±0,5, 3±1, 5±2 o 7,5±2,5 ml) de una solución acuosa que incluye de 25 mg/ml a 500 mg/ml (por ejemplo, 30±5, 40±10, 50±10, 60±10, 70±10, 80±10, 100±15 mg/ml, 130±20 mg/ml, 160±30 mg/ml, 190±30 mg/ml, 250±50 mg/ml o 400±100 mg/ml) del compuesto 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la forma de dosificación unitaria es adecuada para la inyección intravenosa en bolo a un sujeto.

45 [0019] Una forma de realización presenta una composición farmacéutica en forma de dosificación unitaria que incluye de 0,05 ml a 1,0 ml (por ejemplo, 0,2±0,1, 0,5±0,25, 0,75±0,25 o 0,9±0,1 ml) de una solución acuosa que incluye de 85 mg/ml a 300 mg/ml (por ejemplo, 100±15 mg/ml, 130±20 mg/ml, 160±30 mg/ml, 190±30 mg/ml, 250±50 mg/ml o 400±100 mg/ml) del compuesto 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la forma de dosificación unitaria es adecuada para inyección subcutánea en un sujeto.

55 [0020] En cualquiera de las composiciones farmacéuticas de dosis unitarias anteriores formuladas para inyección, la composición farmacéutica puede (i) estar libre de azúcares estabilizantes (por ejemplo, fructosa, sacarosa, trehalosa o combinaciones de los mismos), (ii) incluir un surfactante (por ejemplo, Tween 20, Tween 80, o cualquier surfactante descrito en la presente), (iii) un agente de carga (por ejemplo, manitol u otro alcohol de azúcar), y/o (iv) un tampón (es decir, cualquier tampón descrito en la presente). La solución acuosa en la forma de dosificación unitaria puede prepararse reconstituyendo un polvo liofilizado que incluye el compuesto 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Alternativamente, la solución acuosa en la forma de dosificación unitaria puede prepararse reconstituyendo un concentrado líquido que incluye el compuesto 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

60 [0021] Una forma de realización presenta un kit que incluye (i) una forma de dosificación unitaria que contiene un polvo liofilizado que incluye el compuesto 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (ii) instrucciones para reconstituir el polvo liofilizado con una solución acuosa para formar una composición farmacéutica adecuada para su inyección en un sujeto.

65

**[0022]** Una forma de realización presenta un kit que incluye (i) una forma de dosificación unitaria que contiene un concentrado líquido que incluye el compuesto 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (ii) instrucciones para reconstituir el concentrado líquido con una solución acuosa para formar una composición farmacéutica adecuada para su inyección en un sujeto.

5

**[0023]** En cualquiera de los kits anteriores, la forma de dosificación unitaria puede (i) estar libre de azúcares estabilizantes (por ejemplo, fructosa, sacarosa, trehalosa o combinaciones de los mismos), (ii) incluir un surfactante (por ejemplo, Tween 20, Tween 80, o cualquier surfactante descrito en la presente), (iii) un agente de carga (por ejemplo, manitol u otro alcohol de azúcar) y/o (iv) un tampón (es decir, cualquier tampón descrito en la presente).

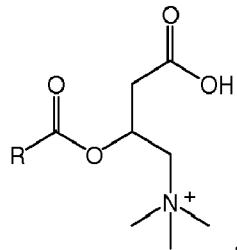
10

**[0024]** Una forma de realización presenta además una sal de adición de ácido del compuesto 22 en forma de dosificación unitaria, en donde la sal de adición de ácido se deriva de un ácido orgánico (por ejemplo, sales de ácido acético, láctico, palmoico, maleico, cítrico, ácido cólico, ácido cáprico, ácido caprílico, láurico ácido, glutárico, glucurónico, glicérico, glicocólico, glioálico, isocítrico, isovalérico, láctico, mágico, oxalo acético, oxalosuccínico, propiónico, pirúvico, ascórbico, succínico, benzoico, palmítico, subérico, salicílico, tartárico, metanosulfónico, toluenosulfónico o trifluoacético). Opcionalmente, la sal de adición de ácido incluye un agente potenciador de la absorción. La forma de dosificación unitaria puede incluir además uno o más excipientes potenciadores de la absorción descritos en la presente.

15

**[0025]** La invención también presenta kits, que incluyen: a) cualquier composición farmacéutica de la invención; y b) instrucciones para administrar la composición farmacéutica a un sujeto diagnosticado con una infección fungica.

**[0026]** Por "acil carnitina" se entiende una fracción química con la fórmula:



y sales de la misma, en donde R es un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada parcialmente saturado que tiene entre 8 y 26 átomos de carbono. Las acil carnitinas son carnitina derivada (forma D o L, o una mezcla de las mismas) y un ácido graso. La acil carnitina puede ser un éster de un ácido graso que tiene 16 átomos de carbono y 0, 1 o 2 enlaces dobles (C16:0; C16:1 y C16:2), aquellos con 18 átomos de carbono y 1, 2 o 3 enlaces dobles (C18:1; C18:2; y C18:3), aquellos con 20 átomos de carbono y 1, 2 o 4 enlaces dobles (C20:1; C20:2; y C20:4), o aquellos con 22 átomos de carbono y 4, 5 o 6 enlaces dobles (C22:4; C22:5 y C22:6). Las acil carnitinas incluyen, sin limitación, 4, 7, 10, 13, 16, 19 docosahexanoil carnitina, oleoil carnitina, palmitoil carnitina, decanoil carnitina, dodecanoil carnitina, miristoil carnitina y estearoil carnitina.

40

**[0027]** Como se usa en la presente, el término "administración" o "administrar" se refiere a la administración por cualquier vía, como por inyección (por ejemplo, administración intravenosa por inyección o infusión en bolo, administración subcutánea), administración transdérmica, administración tópica, administración intranasal o peroral de un fármaco a un sujeto.

45

**[0028]** Por "aditivo" se entiende aquellos componentes de una composición farmacéutica que contienen un fármaco (por ejemplo, un compuesto de la clase de las equinocandinas) en forma de dosificación oral que aumenta la biodisponibilidad oral del fármaco cuando se administra por vía oral simultáneamente con el fármaco. Los aditivos de la invención son acil carnitinas, alquil sacáridos, éster sacáridos, ácidos grasos amido, surfactantes de sulfonato de amonio, ácidos y sales biliares (incluyendo ácido cólico y sales del mismo), quitosano y derivados de los mismos, ácidos grasos y sales o ésteres de los mismos, glicéridos, alcoholes aromáticos hidrofílicos, fosfolípidos pegilados, moduladores de la unión hermética epitelial peptídicos, fosfolípidos, alquiléteres de polietilenglicol, glicéridos poliglicolizados, ésteres de ácidos grasos de poliglicerol, surfactantes de polisorbatos, ácidos carboxílicos, polietilenglicoles y mezclas de los mismos.

55

**[0029]** Por "una cantidad suficiente" se entiende la cantidad de un aditivo requerido para aumentar la biodisponibilidad oral de un fármaco.

60

**[0030]** Por "infección fungica" se entiende la invasión de un huésped por hongos patógenos. Por ejemplo, la infección puede incluir el crecimiento excesivo de hongos que están normalmente presentes en o sobre el cuerpo de un humano o el crecimiento de hongos que normalmente no están presentes en o sobre un humano. En términos más generales, una infección fungica puede ser cualquier situación en la que la presencia de una población de hongos daña el cuerpo del huésped. Por tanto, un humano "padece" una infección fungica cuando hay una cantidad excesiva de una población fungica en o sobre el cuerpo de la persona, o cuando la presencia de una población fungica está dañando las células u otros tejidos de la persona.

- 5 [0031] Por "polioxiglicérido de capilocaproilo" se entiende un glicérido poliglicolizado que es una mezcla de monoésteres, diésteres y triésteres de glicerol y monoésteres y diésteres de polietilenglicoles que tiene un peso molecular medio de entre 70 y 400, y producido por transesterificación de ésteres de glicéridos caprílicos y cápricos con polietilenglicol. Los polioxiglicéridos de capilocaproilo incluyen, sin limitación, glicérido de PEG-8 caprílico/cáprico (LABRASOL®, Gattefosse), glicérido de PEG-4 caprílico/cáprico (LABRAFAC® Hydro, Gattefosse) y glicérido de PEG-6 caprílico/cáprico (SOFTIGEN®767,)
- 10 [0032] Por cantidad "eficaz" se entiende la cantidad de fármaco requerida para tratar o prevenir una infección o una enfermedad asociada con una infección. La cantidad eficaz de fármaco usada para poner en práctica la invención para el tratamiento terapéutico o profiláctico de afecciones provocadas o a las que contribuye una infección microbiana varía dependiendo de la forma de administración, la edad, el peso corporal y la salud general del sujeto. Finalmente, el médico tratante decidirá la cantidad y el régimen de dosificación apropiados. Tal cantidad es referida como una cantidad "eficaz".
- 15 [0033] Por "emulsión" se entiende un sistema coloidal de dos fases, como una mezcla de dos o más líquidos inmiscibles (no mezclables). Las emulsiones líquidas son aquellas en las que tanto las fases dispersas como las continuas son líquidas. Típicamente se necesita el aporte de energía a través de procesos de agitación, mezclado, homogeneización o pulverización para formar una emulsión. Por ejemplo, la emulsión puede incluir una fase acuosa y una fase no acuosa, y puede incluir un sistema autoemulsionante, o la emulsión puede ser nanopartículada que contienen una fase acuosa y una fase no acuosa (por ejemplo, una nanoemulsión o microemulsión). Por "microemulsión" se entiende una mezcla líquida isotrópica, estable, transparente de aceite, agua y surfactante, opcionalmente en combinación con un cosurfactante. La fase acuosa puede contener sal(es) y/u otros ingredientes además de un agente biológicamente activo. Al contrario que las emulsiones ordinarias, las microemulsiones se forman con el mezclado simple de los componentes y no requieren las condiciones de alto cizallamiento usadas generalmente en la formación de emulsiones ordinarias. Los dos tipos básicos de microemulsiones son directa (aceite disperso en agua, o/w) e inversa (agua dispersa en aceite, w/o).
- 20 [0034] Por "excipiente" se entiende aquellos componentes de una composición farmacéutica que contienen un fármaco (por ejemplo, un compuesto de la clase de las equinocandinas) en forma de dosificación oral que no aumenta la biodisponibilidad oral del fármaco cuando se administra por vía oral simultáneamente con el fármaco. Los excipientes que pueden usarse en las formulaciones de la invención incluyen, sin limitación, agua, diluyentes, aglutinantes, cargas y aromatizantes.
- 25 [0035] Por "ácido graso" se entiende un ácido carboxílico alifático. Los ácidos grasos incluyen, pero no están limitados a, ácidos grasos que tienen entre 8 y 12 átomos de carbono, ácidos grasos lineales y ramificados, ácidos grasos saturados e insaturados y ácidos grasos que tienen un grupo hidroxilo en la posición de terminación de su cadena lateral (es decir, ácidos grasos que llevan un grupo hidroxilo primario). Los ejemplos de ácidos grasos son el ácido caprílico (ácido octanoico), el ácido pelargónico (ácido nonanoico), el ácido cáprico (ácido decanoico) y el ácido láurico (ácido dodecanoico), y su hidroxilo primario forma ácido 8-hidroxi octanoico, ácido 9-hidroxi nonanoico, Ácido 10 hidroxi decanoico y ácido 12 hidroxi dodecanoico.
- 30 [0036] Por "cápsula dura" se entiende una cápsula que incluye una membrana que forma un recipiente de dos partes, con forma de cápsula, capaz de transportar una carga útil sólida, semisólida o líquida del fármaco, aditivo(s) y, opcionalmente, excipientes
- 35 [0037] Como se usa en la presente, por "aumentar la biodisponibilidad oral" se entiende por lo menos un 25%, 50%, 75%, 100% o 300% mayor biodisponibilidad de un fármaco administrado por vía oral, como una media medida de AUC en sujetos caninos (por ejemplo, como se describe en los ejemplos) para una forma de dosificación oral que incluye un compuesto de la clase de las equinocandinas formulado con uno o más aditivos en comparación con el mismo fármaco formulado sin ningún aditivo. Para estos estudios, los sujetos tienen tractos gastrointestinales que no han sido manipulados quirúrgicamente de una manera que altere la biodisponibilidad oral de un medicamento.
- 40 [0038] Por "forma de dosificación líquida" se entiende una solución o suspensión a partir de la cual se mide una dosis (es decir, una cucharadita, una cucharada, o una cantidad de centímetros cúbicos) para administración oral a un sujeto.
- 45 [0039] Por "régimen de dosis de carga" se entiende un régimen para la administración del compuesto de la clase de las equinocandinas que incluye por lo menos cuatro administraciones del compuesto de la clase de las equinocandinas en el que el nivel de dosis administrado en el día 1 es por lo menos un 120%, 200%, 300%, 400 %, o 500% del nivel de dosis administrado en cualquier día de dosificación posterior, corregido por las diferencias en biodisponibilidad usando la fórmula: nivel de dosis = (%BA/100) × dosis administrada, en donde %BA es el porcentaje de biodisponibilidad, que para la dosificación intravenosa y subcutánea es 100. Para la dosificación oral, el %BA se determina usando el método del Ejemplo 3. Para las vías de administración intransales y otras vías sin inyección, el porcentaje de biodisponibilidad puede determinarse usando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 3. Por "nivel de dosis administrado en el Día 1" se entiende la suma total de todos los compuestos de la clase de las equinocandinas administrados a un sujeto durante las primeras 24 horas de la administración inicial. Por "día de dosificación" se entiende un día en el que se administra un compuesto de la clase de las equinocandinas a un sujeto y la dosis administrada en un día de dosificación es la suma total de todos los compuestos de la clase de las equinocandinas administradas durante un período de 24 horas a partir de la primera administración en este día.

**[0040]** Como se usa en la presente, "biodisponibilidad oral" se refiere a la fracción media de fármaco absorbida después de la administración oral a sujetos como se mide por la concentración circulante en sangre en comparación con la concentración circulante en sangre observada para el 100% de biodisponibilidad observada con fármaco administrado intravenosamente o intraarterialmente. La biodisponibilidad oral puede evaluarse para una formulación particular como se proporciona en el Ejemplo 3.

**[0041]** Por "glicérido poliglicolizado" se entiende un monoéster de glicérido de polietilenglicol, un diéster de glicérido de polietilenglicol, un triéster de glicérido de polietilenglicol, o una mezcla de los mismos que contiene una cantidad variable de polietilenglicol libre, como un producto de transesterificación de aceite de polietilenglicol. El glicérido poliglicolizado puede incluir fracciones de polietilenglicol monodispersas (es decir, de peso molecular único) o polidispersos de un tamaño o rango de tamaño predeterminado (por ejemplo, PEG2 a PEG 40). Los glicéridos de polietilenglicol incluyen, por ejemplo: PEG gliceril caprato, PEG gliceril caprilato, PEG-20 gliceril laurato (TAGAT® L, Goldschmidt), PEG-30 gliceril laurato (TAGAT® L2, Goldschmidt), PEG-15 gliceril laurato (serie Glycerox L, Croda), PEG-40 gliceril laurato (serie Glycerox L, Croda), PEG-20 gliceril estearato (CAPMUL® EMG, ABITEC) y ALDO® MS-20 KFG, (Lonza), PEG-20 glicerilo oleato (TAGAT® O, Goldschmidt) y PEG-30 gliceril oleato (TAGAT® O2, Goldschmidt). Los glicéridos de PEG caprilocapril incluyen, por ejemplo, glicérido de PEG-8 caprílico/cáprico (LABRASOL®, Gattefosse), glicérido de PEG-4 caprílico/cáprico (Labrafac® Hydro, Gattefosse), y glicérido de PEG-6 caprílico/cáprico (SOFTIGEN®767, Huls). El glicérido de oleoil PEG incluye, por ejemplo el glicérido de oleoil PEG-6, (Labrafil M1944 CS, Gattefosse). Los glicéridos de lauroil PEG incluyen, por ejemplo, glicérido de lauroil PEG-32 (GELUCIRE® ELUCIRE 44/14, Gattefosse). Los glicéridos de estearoil PEG incluyen, por ejemplo, glicérido de estearoil PEG-32 (Gelucire 50/13, Gelucire 53/10, Gattefosse). Los aceites de ricino PEG incluyen aceite de ricino PEG-3 (Nikkol CO-3, Nikko), aceite de ricino PEG-5, 9 y 16 (serie ACCONON CA, ABITEC), aceite de ricino PEG-20, (Emalex C-20, Nihon Epeg-35mulsion), aceite de ricino PEG-23 (Emulgante EL23), aceite de ricino PEG-30 (Incrocas 30, Croda), aceite de ricino (Incrocas-35, Croda), aceite de ricino PEG-38 (Emulgante EL 65, Condea), aceite de ricino PEG-40 (Emalex C-40, Nihon Emulsion), aceite de ricino PEG-50 (Emalex C-50, Nihon Emulsion), aceite de ricino PEG-56 (EUMULGIN® PRT 56, Pulcra SA), aceite de ricino PEG-60 (Nikkol CO-60TX, Nikko), aceite de ricino PEG-100, aceite de ricino PEG-200 (EUMULGIN® PRT 200, Pulcra SA), aceite de ricino hidrogenado PEG-5 (Nikkol HCO-5, Nikko), aceite de ricino hidrogenado PEG-7 (Cremophor WO7, BASF), aceite de ricino hidrogenado PEG-10 (Nikkol HCO-10, Nikko), aceite de ricino hidrogenado PEG-20 (Nikkol HCO-20, Nikko), aceite de ricino hidrogenado PEG-25 (Simulsol® 1292, Seppic), aceite de ricino hidrogenado PEG-30 (Nikkol HCO-30, Nikko), aceite de ricino hidrogenado PEG-40 (Cremophor RH 40, BASF), aceite de ricino hidrogenado PEG-45 (Cerex ELS 450, Auschem Spa), aceite de ricino hidrogenado PEG-50 (Emalex HC-50, Nihon Emulsion), aceite de ricino hidrogenado PEG-60 (Nikkol HCO-60, Nikko), hidrogenado aceite de ricino PEG-80 (Nikkol HCO-80, Nikko) y aceite de ricino hidrogenado PEG-100 (Nikkol HCO-100, Nikko). Los productos de transesterificación de aceite de polietilenglicol adicionales incluyen, por ejemplo, glicérido de estearoil PEG (GELUCIRE® 50/13, Gattefosse). Los glicéridos poliglicolizados útiles en las formulaciones de la invención pueden incluir monoésteres, diésteres y/o triésteres de glicéridos de polietilenglicol de ácido acético, propiónico, butírico, valérico, hexanoico, heptanoico, caprílico, nonanoico, cáprico, láurico, mirístico, palmítico, heptadecanoico, esteárico, araquídico, behénico, lignoceríco,  $\alpha$ -linolénico, estearidónico, eicosapentaenoico, docosahexaenoico, linoleico,  $\gamma$ -linolénico, dihomo- $\gamma$ -linolénico, araquidónico, oleico, eládico, eicosenoico, erucico o nervónico, o mezclas de los mismos. La fracción de poliglicol en un glicérido poliglicolizado puede ser polidispersa; es decir, pueden tener una variedad de pesos moleculares.

**[0042]** Como se usa en la presente, el término "sal" se refiere a cualquier sal farmacéuticamente aceptable, como una sal de adición de ácido no tóxica, sal metálica o complejo metálico, usada comúnmente en la industria farmacéutica. Los ejemplos de sales de adición de ácido incluyen ácidos orgánicos como ácido acético, láctico, palmoico, maleico, cítrico, ácido cólico, ácido cáprico, ácido caprílico, ácido láurico, glutárico, glucurónico, glicérico, glicocálico, gioxílico, isocítrico, isovalérico, láctico, mágico, oxalo acético, oxalosuccínico, propiónico, pirúvico, ascórbico, succínico, benzoico, palmítico, subérico, salicílico, tartárico, metanosulfónico, toluenosulfónico o trifluoroacético, y ácidos inorgánicos, como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio y magnesio, entre otras.

**[0043]** Por "cápsula blanda" se entiende una cápsula moldeada en un único recipiente que lleva una carga líquida de fármaco, aditivo(s) y, opcionalmente, excipientes.

**[0044]** Por "sujeto" se entiende un animal, por ejemplo, un humano, una mascota (por ejemplo, un perro o un gato), animal de granja (por ejemplo, cabra, vaca, caballo, oveja o cerdo) y/o un mamífero.

**[0045]** Como se usa en la presente, el término "tratar" se refiere a administrar una composición farmacéutica con propósitos profilácticos y/o terapéuticos. "Prevenir la enfermedad" se refiere al tratamiento profiláctico de un sujeto que aún no está enfermo, pero que es susceptible de, o está de otra manera en riesgo de contraer una enfermedad particular. "Tratar la enfermedad" o uso para "tratamiento terapéutico" se refiere a administrar tratamiento a un sujeto que ya padece una enfermedad para mejorar o estabilizar la condición del sujeto. Por tanto, en las reivindicaciones y formas de realización, tratar es la administración a un sujeto ya sea con propósitos terapéuticos o profilácticos.

- [0046]** El término "forma de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias, como un comprimido, comprimido oblongo, cápsula dura, cápsula blanda, o bolsita, cada unidad conteniendo una cantidad predeterminada de fármaco.
- 5 **[0047]** En las descripciones genéricas de ciertos compuestos, el número de átomos de un tipo particular en un grupo sustituyente puede darse como un intervalo, por ejemplo, un grupo alquilo que contiene de 5 a 8 átomos de carbono o alquilo C<sub>5-8</sub>. Se pretende que la referencia a dicho intervalo incluya referencias específicas a grupos que tienen cada uno de los números enteros de átomos dentro del intervalo especificado. Por ejemplo, un grupo alquilo de 5 a 8 átomos de carbono incluye cada uno de C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub> y C<sub>8</sub>. Un heteroalquilo C<sub>5-8</sub>, por ejemplo, incluye de 5 a 8 átomos de carbono además de uno o más heteroátomos. Otros números de átomos y otros tipos de átomos pueden indicarse de manera similar.
- 10 **[0048]** Como se usa en la presente, los términos "alquilo" y el prefijo "alqu"- incluyen tanto grupos de cadena lineal y de cadena ramificada como grupos cíclicos, es decir, cicloalquilo. Los grupos cíclicos pueden ser monocíclicos o policíclicos y preferiblemente tienen de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo, inclusive. Los grupos cíclicos ejemplares incluyen grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. El grupo alquilo C<sub>1-8</sub> puede estar sustituido o no sustituido. Los sustituyentes ejemplares incluyen grupos alcoxi, ariloxi, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, haluro, hidroxi, fluoroalquilo, perfluoroalquilo, ciano, nitrilo, NH-acilo, amino, aminoalquilo, amino disustituido, amino cuaternario, hidroxialquilo, grupos carboxialquilo y carboxilo.
- 15 **[0049]** Por "heterociclico C<sub>2-10</sub>" se entiende un anillo heterocíclico monocíclico de 3 a 7 miembros o bicíclico de 7 a 14 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o insaturado (aromático), y que consiste de 2 a 10 átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste de N, O y S e incluye cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente está fusionado con un anillo de benceno. El grupo heterocíclico puede estar sustituido o no sustituido. Los sustituyentes ejemplares incluyen grupos alcoxi, ariloxi, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, haluro, hidroxi, fluoroalquilo, perfluoroalquilo, ciano, nitrilo, NH-acilo, amino, aminoalquilo, amino disustituido, amino cuaternario, hidroxialquilo, carboxialquilo y carboxilo. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados. El anillo heterocíclico puede estar unido covalentemente a través de cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable, por ejemplo, un anillo de imidazolinilo puede estar enlazado en cualquiera de las posiciones del átomo de carbono del anillo o en el átomo de nitrógeno. Un átomo de nitrógeno en el heterociclo puede estar opcionalmente cuaternizado. Preferiblemente, cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo excede de 1, entonces estos heteroátomos no son adyacentes entre sí.
- 20 **[0050]** Por "arilo C<sub>6-12</sub>" se entiende un grupo aromático que tiene un sistema de anillo compuesto por átomos de carbono con electrones  $\pi$  conjugados (por ejemplo, fenilo). El grupo arilo tiene de 6 a 12 átomos de carbono. Los grupos arilo pueden incluir opcionalmente anillos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos, en los que cada anillo tiene deseablemente cinco o seis miembros. El grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido. Los sustituyentes ejemplares son grupos alquilo, hidroxi, alcoxi, ariloxi, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, haluro, fluoroalquilo, carboxilo, hidroxialquilo, carboxialquilo, amino, aminoalquilo, amino monosustituido, amino disustituido y amino cuaternario.
- 25 **[0051]** Por "alcarilo C<sub>7-16</sub>" se entiende un alquilo sustituido con un grupo arilo (por ejemplo, bencilo, fenetilo o 3,4-diclorofeniletilo) que tiene de 7 a 16 átomos de carbono.
- 30 **[0052]** Por "alquiheterociclico C<sub>3-10</sub>" se entiende un grupo heterocíclico sustituido con alquilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono además de uno o más heteroátomos (por ejemplo, 3-furanilmetilo, 2-furanilmetilo, 3-tetrahidrofuranilmetilo o 2-tetrahidrofuranilmetilo).
- 35 **[0053]** Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada, los dibujos y las reivindicaciones.
- 40 **Breve descripción de los dibujos**
- 45 **[0054]**
- 50 Las Figuras 1-14 representan compuestos de la invención.
- 55 Las Figuras 15A y 15B son gráficos que representan la estabilidad del compuesto 22 y la anidulafungina en varios plasmas de mamíferos y solución salina tamponada con fosfato como se describe en el Ejemplo 7. El compuesto 22 es más estable que la anidulafungina en todas las matrices probadas.
- 60 Las Figuras 16A y 16B son gráficos que representan las curvas farmacocinéticas observadas en chimpancés para el compuesto 22 y la anidulafungina administrados ambos por vía intravenosa (Figura 16A) y para el compuesto 22 administrado por vía oral y anidulafungina administrada por vía intravenosa (Figura 16B).
- 65 Las Figuras 17A-17C son gráficos que representan las curvas farmacocinéticas observadas para caspfungina administrada IV (Figura 17A, chimpancé y hombre, ver Hajdu et al., Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 41:2339 (1997)), anidulafungina administrada IV (Figura 17B, chimpancé y hombre, ver paquete CDER presentado a la FDA para Eraxis), compuesto 22 y administrado IV (Figura 17C, chimpancé, ver Ejemplo 8).

La Figura 18 es un gráfico que representa las curvas farmacocinéticas observadas en chimpancés para el compuesto 22 administrado por vía intravenosa a 1 mg/kg y el compuesto 22 administrado por vía oral a 10 mg/kg.

La Figura 19 es un gráfico que representa las curvas farmacocinéticas observadas en ratas para el compuesto 22 administrado por vía intravenosa y subcutánea.

La Figura 20 es un gráfico que representa las curvas farmacocinéticas observadas en monos para el compuesto 22 administrado por vía intravenosa y subcutánea.

La Figura 21 es un gráfico que representa las concentraciones circulantes calculadas en sujetos humanos para 200 mg del compuesto 22 administrados por vía intravenosa una vez cada 7 días (línea continua) y 200 mg de anidulafungina administrados por vía intravenosa en el día uno, seguido de 100 mg diarios administrados por vía intravenosa (línea punteada). La curva de anidulafungina se basa en las curvas informadas en el prospecto de Eraxis. La curva para el compuesto 22 se calculó en base a una depuración de 3,4 ml/h/kg y una vida media en plasma de 80 h (valores basados en estudios de chimpancés).

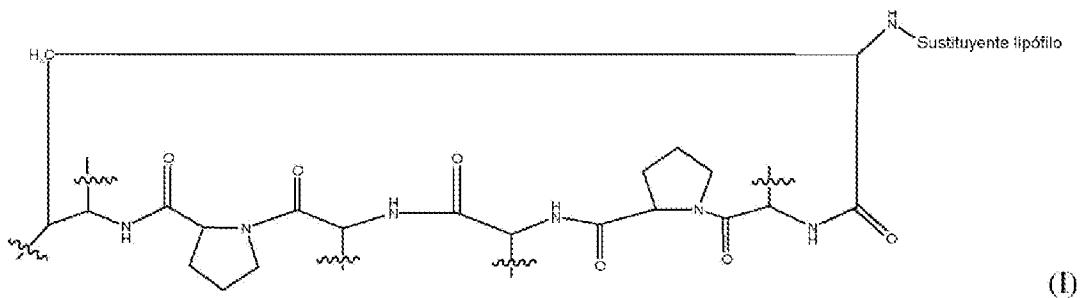
La Figura 22 es un gráfico que representa las concentraciones circulantes calculadas en sujetos humanos para 200 mg de compuesto 22 administrados por vía intravenosa el día uno, seguido de 500 mg de administración oral diaria (línea continua) y 200 mg de anidulafungina administrados por vía intravenosa el día uno, seguido de 100 mg diarios administrados por vía intravenosa (línea punteada). La curva de anidulafungina se basa en las curvas informadas en el prospecto de Eraxis. La curva para el compuesto 22 se calculó en base a una depuración de 3,4 ml/h/kg, una vida media en plasma de 80 h, y una biodisponibilidad oral del 5% (valores basados en estudios de chimpancés).

### Descripción detallada

**[0055]** La invención está definida por las reivindicaciones adjuntas.

### Compuestos de la clase de las equinocandinas

**[0056]** Los compuestos de la clase de las equinocandinas son inhibidores de la síntesis de 1,3- $\beta$ -D-glucano e incluyen un lipo hexapeptido cíclico antibiótico que tiene la estructura principal representada en la fórmula (I).



estructura principal para un compuesto de la clase de las equinocandinas

**[0057]** Los compuestos de la clase de las equinocandinas pueden sintetizarse, por ejemplo, mediante acoplamiento de compuestos de la clase de las equinocandinas funcionalizados o no funcionalizados con los grupos acilo, alquilo, hidroxilo y/o amino apropiados en condiciones de reacción estándar (ver Publicación de PCT Nº WO 2011/025875 y Número de serie provisional de Estados Unidos 61/448.807). Típicamente, los compuestos de la clase de las equinocandinas semisintéticos se elaboran modificando el andamiaje de equinocandina de origen natural. Por ejemplo, la neumocandina B<sub>0</sub> se prepara mediante reacciones de fermentación; donde la fermentación y los caldos mezclados producen una mezcla de productos que luego se separan para producir neumocandina B<sub>0</sub>, que se usa en la síntesis de caspofungina (ver Patente de Estados Unidos Nº 6.610.822, que describe las extracciones de los compuestos de la clase de las equinocandinas, como la neumocandina B<sub>0</sub>, WF 11899 y la equinocandina B realizando varios procesos de extracción; y ver Patente de Estados Unidos Nº 6.610.822, que describe los métodos para purificar los extractos brutos). Para los enfoques semisintéticos de los compuestos de la clase de las equinocandinas de la invención, la estereoquímica del compuesto estará dictada por el material de partida. Por tanto, la estereoquímica de los derivados de equinocandina no naturales tendrá típicamente la misma estereoquímica que el andamiaje de equinocandina de origen natural del que se derivan. Por consiguiente, puede usarse cualquiera de la equinocandina B, anidulafungina, micafungina y caspofungina como material de partida en la síntesis de compuestos de la clase de las equinocandinas que comparten la misma configuración estereoquímica en cada uno de los residuos de aminoácidos encontrados en el compuesto de origen natural.

**[0058]** El compuesto de la clase de las equinocandinas se puede seleccionar de los descritos en la Publicación de PCT Nº WO 2011/025875 y Número de serie provisional de Estados Unidos 61/448.807, presentada el 3 de marzo de 2011.

**[0059]** El compuesto 22 (representado en la figura 9), o una sal farmaceúticamente aceptable del mismo, se utiliza en los métodos y composiciones de la invención.

### Formulaciones de dosificación oral

**[0060]** Las formas de realización comprenden formulaciones de dosificación oral que tienen aditivos que incluyen acil carnitinas, alquil sacáridos, éster sacáridos, ácidos grasos de amido, surfactantes de sulfonato de amonio, ácidos y sales biliares (incluyendo ácido cólico y sales del mismo), quitosano y derivados del mismo, ácidos grasos y sales o ésteres de los mismos, glicéridos, alcoholes aromáticos hidrófilos, fosfolípidos pegilados, moduladores de la unión estrecha epitelial peptídica, fosfolípidos, alquiléteres de polietilenglicol, glicéridos poliglicolizados, ésteres de ácidos grasos de poliglicerol, surfactantes de polisorbitatos, ácidos carboxílicos, polietilenglicoles, o una mezcla de los mismos. Estos aditivos pueden aumentar la biodisponibilidad oral del compuesto 22 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

#### Acil carnitinas

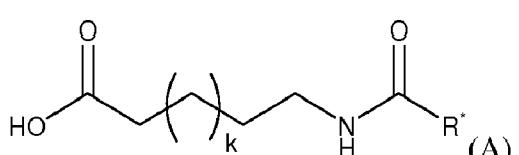
**[0061]** Las acil carnitinas pueden usarse en las formas de dosificación oral, ya sea en su forma de ion de ion híbrido o en forma de sal. Las acil carnitinas pueden ser carnitina derivada (forma D o L, o una mezcla de las mismas) y un ácido graso que incluye, sin limitación, ácidos grasos que tienen 16 átomos de carbono y 0, 1 o 2 enlaces dobles (C16:0; C16:1 y C16:2), aquellos con 18 átomos de carbono y 1, 2 o 3 enlaces dobles (C18:1; C18:2; y C18:3), aquellos con 20 átomos de carbono y 1, 2 o 4 enlaces dobles (C20:1; C20:2 y C20:4) y aquellos con 22 átomos de carbono y 4, 5 o 6 enlaces dobles (C22:4; C22:5 y C22:6). Las acil carnitinas ejemplares que son aditivos útiles en las formulaciones de la invención incluyen oleoil carnitina, palmitoil carnitina, decanoil carnitina, dodecanoil carnitina, miristoil carnitina y estearoil carnitina.

#### Alquil sacáridos

**[0062]** Los alquil sacáridos pueden usarse en las formas de dosificación oral. Los alquil sacáridos son éteres de azúcar de un grupo alquilo hidrófobo (por ejemplo, típicamente de 9 a 24 átomos de carbono de longitud). Los alquil sacáridos incluyen alquil glicósidos y alquil glucósidos. En formas de realización particulares, el compuesto 22 se formula con un éter de alquilo C<sub>8-14</sub> de un azúcar. Los alquil glicósidos que pueden usarse en las formas de dosificación oral de la invención incluyen, sin limitación, alquilo C<sub>8-14</sub> (por ejemplo, octil-, nonil-, decil-, undecil-, dodecil-, tridecil- o tetradecil-) éteres de  $\alpha$  o  $\beta$  -D-maltosido, -glucósido o -sucrosido, alquil tiomaltosidos, como heptil, octil, dodecil-, tridecil- y tetradecil- $\beta$ -D-tiomaltosido; alquil tioglucósidos, tales como heptil- u octil 1-tio  $\alpha$ - o  $\beta$ -D-glucopiranosido; alquil tiosucrosas; y alquil maltotriósidos. Por ejemplo, el compuesto 22 puede formularse con octil maltosido, dodecil maltosido, tridecil maltosido o tetradecil maltosido. Los alquil glucósidos que pueden usarse en las formas de dosificación orales de la invención incluyen, sin limitación, alquilo C<sub>8-14</sub> (por ejemplo, octil-, nonil-, decil-, undecil-, dodecil-, tridecil- o tetradecil-) éteres de glucósido, como dodecil glucósido o decil glucósido.

#### Ácidos grasos de amido

**[0063]** Los ácidos grasos de amido pueden usarse en las formas de dosificación oral de la invención. Los ácidos grasos de amido son amidas de aminoácidos de cadena larga de fórmula (A) y sales de los mismos:

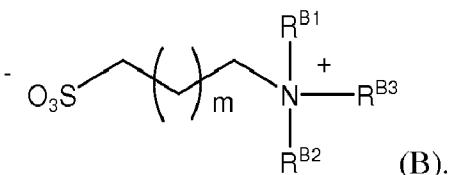


En la fórmula (A), k es un número entero de 1 a 10 y R\* es alquilo C<sub>5-8</sub>, arilo C<sub>6-12</sub>, alcarilo C<sub>7-16</sub>, alcaheterociclico C<sub>3-10</sub> y heterociclico C<sub>2-10</sub>. Los ácidos grasos de amido incluyen los descritos en la Patente de Estados Unidos N° 5.650.386 y 8.110.547. En formas de realización particulares, k es un número entero de 1 a 7 y R\* es arilo C<sub>6-12</sub> o alcarilo C<sub>7-16</sub>. Ejemplos de ácidos grasos de amido que son aditivos útiles en las formulaciones de la invención incluyen (i) ácido N-[8-(2-hidroxibenzoil)amino]caprílico (también conocido como "NAC"), y sales de los mismos, incluyendo su sal de sodio (también conocido como "SNAC"); (ii) ácido 8-(N-2-hidroxi-4-metoxibenzoil)-aminocáprílico (también conocido como "4-MOAC") y sales del mismo, incluyendo su sal de sodio; (iii) ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]-amino)decanoico (también conocido como "NAD") y sales del mismo, incluyendo su sal de sodio (también conocida como "SNAD"); (iv) ácido N-(8-[2-hidroxi-5-clorobenzoil]-amino)octanoico (también conocido como "5-CNAC") y sales del mismo, incluyendo su sal de sodio; y (iv) 4-[2-hidroxi-4-clorobenzoil]amino]butanoato (también conocido como "4-CNAB") y sales del mismo, incluyendo su sal de sodio.

#### Surfactantes de sulfonato de amonio

**[0064]** Los surfactantes de sulfonato de amonio pueden usarse en las formas de dosificación oral de la invención. Los surfactantes de sulfonato de amonio son aditivos zwitteriónicos de fórmula (B):

5



En la fórmula (B), m es un número entero de 0 a 3, cada uno de R<sup>B1</sup> y R<sup>B2</sup> se seleccionan, independientemente, de metilo, etilo y propilo; y R<sup>B3</sup> es un alquilo saturado o insaturado de 6 a 18 carbonos de longitud. Los surfactantes de sulfonato de amonio ejemplares que pueden ser aditivos útiles en las formulaciones de la invención incluyen N-alquil-N,N-dimetilamonio-1-propanosulfonatos, como dimetilpalmitil-aminopropanosulfonato (DPPS).

#### Ácidos y sales biliares

15 [0065] Los ácidos y sales biliares pueden usarse en las formas de dosificación oral. Por ejemplo, las formulaciones pueden incluir, sin limitación, ácidos y sales biliares como colato de sodio, glicocolato de sodio, glicodesoxicolato de sodio, taurodesoxicolato, desoxicolato de sodio, taurodihidrofusidato de sodio, taurocolato y ursodeoxicolato, litocolato de sodio, quenocolato, quenodeoxicolato, ursocolato, ursodesoxicolato, hidodesoxicolato, deshidrocolato, glicocenocolato, taurocenocolato, tauroquenodesoxicolato o sus ácidos correspondientes.

20

#### Quitosano y derivados del mismo

25 [0066] El quitosano y los derivados del mismo pueden usarse en las formas de dosificación oral. El quitosano se prepara mediante la desacetilación de la quitina. Para el uso en las formulaciones, el grado de desacetilación, que representa la proporción de grupos N-acetilo que se han eliminado mediante desacetilación, debe estar en el intervalo de aproximadamente el 40 a aproximadamente el 100% (por ejemplo, del 60 a aproximadamente el 96% o del 70 al 95%). Deseablemente, el quitosano, o derivado de quitosano, debe tener un peso molecular de aproximadamente 3.000 a aproximadamente 1.000.000 Da (por ejemplo, de aproximadamente 10.000 a aproximadamente 800.000 Da, de aproximadamente 15.000 a aproximadamente 600.000 Da, o de 30.000 o 50.000 a aproximadamente 600.000 Da). Los derivados de quitosano incluyen sales orgánicas e inorgánicas farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, sales de nitrato, fosfato, acetato, clorhidrato, lactato, citrato y glutamato, entre otros). Los derivados de quitosano pueden prepararse uniendo fracciones a los grupos hidroxilo o amino de quitosano y pueden conferir al polímero cambios en propiedades como características de solubilidad y densidad de carga. Los ejemplos incluyen O-alquil éteres de quitosano y O-acil ésteres de quitosano. Otros ejemplos de derivados de quitosano incluyen carboximetil quitosano (ver Thanou et al., J. Pharm. Sci., 90:38 (2001)) y derivados de N-carboximetil quitosano, trimetilquitosano (ver Thanou et al., Pharm. Res., 17:27 (2000)), quitosanos tiolados (ver Bernkop-Schnurch et al., Int. J. Pharm., 260:229 (2003)), derivados de piperazina (ver Publicación de PCT Nº WO 2007/034032 y Holappa et al., Macromol. Biosci., 6: 139 (2006)), quitosano conjugado con PEG (ver Publicación de PCT Nº WO 99/01498), y aquellos derivados divulgados en Roberts, Chitin Chemistry, MacMillan Press Ltd., Londres (1992). Los ejemplos de quitosano y derivados de quitosano que son aditivos útiles en las formulaciones de la invención incluyen quitosano, trimetilquitosano y quitosano-4-tio-butilamidina (ver Sreenivas et al., International Journal of PharmTech Research 1:670 (2009)).

#### Éster sacáridos

45 [0067] Los éster sacáridos pueden usarse en las formas de dosificación oral. Los éster sacáridos son ésteres de azúcar de un grupo alquilo hidrófobo (por ejemplo, típicamente de 8 a 24 átomos de carbono de longitud). Los éster sacáridos incluyen éster glicósidos y éster glucósidos. En formas de realización particulares, el compuesto 22 se formula con un éster de alquilo C<sub>8-14</sub> de un azúcar. Los éster glicósidos que pueden usarse en las formas de dosificación oral de la invención incluyen, sin limitación, ésteres de alquilo C<sub>8-14</sub> (por ejemplo, octil-, nonil-, decil-, undecil-, dodecil-, tridecil- o tetradecil-) de α o β-D-maltosido, -glucósido o -sucrosido. Por ejemplo, el compuesto 22 puede formularse con mono-dodecanoato de sacarosa, mono-tridecanoato de sacarosa o mono-tetradecanoato de sacarosa. Los éster glucósidos que pueden usarse en las formas de dosificación oral de la invención incluyen, sin limitación, ésteres de alquilo C<sub>8-14</sub> (por ejemplo, octil-, nonil-, decil-, undecil-, dodecil-, tridecil- o tetradecil-) de glucósido, como dodecanoato de glucosa o decanoato de glucosa.

55

#### Ácidos grasos

60 [0068] Los ácidos grasos pueden usarse en las formas de dosificación oral. Los ácidos grasos que pueden usarse en las formas de dosificación oral, ya sea en su forma de ácido, forma de sal, forma de monoéster o forma de glicérido, incluyen ácido caprílico (ácido octanoico), ácido pelargónico (ácido nonanoico), ácido cáprico (ácido decanoico) y ácido láurico (ácido dodecanoico), y sus formas de hidroxilo primarias ácido 8-hidroxi octanoico, ácido 9-hidroxi nonanoico, ácido 10-hidroxi decanoico y ácido 12-hidroxi dodecanoico.

65

[0069] Los ácidos grasos se derivan comúnmente de grasas naturales, aceites y ceras por hidrólisis de ésteres y la eliminación de glicerol. Los ácidos grasos pueden titularse con una solución de hidróxido de sodio usando fenoftaleína

como indicador de un punto final de color rosa pálido. Este análisis se usa para determinar el contenido de ácidos grasos libres de las grasas; es decir, la proporción de los triglicéridos que se han hidrolizado.

- 5 [0070] Los ácidos grasos de cadena corta como el ácido acético ( $pK_a = 4.76$  en agua) son miscibles con agua y se disocian para formar ácidos. A medida que aumenta la longitud de su cadena, los ácidos grasos no aumentan sustancialmente en  $pK_a$ . Sin embargo, a medida que aumenta la longitud de la cadena, la solubilidad de los ácidos grasos en el agua disminuye muy rápidamente. Sin embargo, la mayoría de los ácidos grasos que son insolubles en agua se disolverán en etanol templado.
- 10 [0071] Puede usarse cualquier alcohol para producir un éster de ácido graso correspondiente. Los alcoholes pueden ser polialcoholes como etilenglicol o glicerol. El alcohol puede llevar una carga positiva permanente, lo que hace que el éster sea mucoadhesivo (es decir, adhesivo a la muscosa). Los métodos de esterificación son bien conocidos en la técnica (por ejemplo, esterificación de Fischer en ácido). Los ésteres de ácidos grasos incluyen ésteres etílicos de ácidos grasos y ésteres metílicos de ácidos grasos.

15 Glicéridos

- 20 [0072] Los glicéridos pueden usarse en las formas de dosificación oral. Los glicéridos son mono-, di- y triésteres de ácidos grasos de glicerol. Pueden usarse una variedad de glicéridos como un ácido graso de liberación sostenida para la formulación de un compuesto 22. Los glicéridos incluyen monoglicéridos saturados e insaturados, diglicéridos (1,2 y 1,3-diglicéridos) y triglicéridos, con composición de ácidos grasos mezclados y sin mezclar. Cada glicérido se designa en la presente como (Cn:m), donde n es la longitud de la cadena lateral del ácido graso y m es el número de enlaces dobles (cis- o trans-) en la cadena lateral del ácido graso. Los ejemplos de monoglicéridos disponibles comercialmente incluyen: monocaprilina (C8; es decir, monocaprilato de glicerilo) (Larodan), monocaprina (C10; es decir, monocaprato de glicerilo) (Larodan), monolaurina (C12; es decir, monolaurato de glicerilo) (Larodan), monopalmitoleína (C16:1) (Larodan), monomiristato de glicerilo (C14) (Nikkol MGM, Nikko), monooleato de glicerilo (C18:1) (PECEOL, Gattefosse), monooleato de glicerilo (Myverol, Eastman), monooleato/linoleato de glicerol (OLICINE, Gattefosse), monolinoleato de glicerol (Maisine, Gattefosse) y monoelaidina (C18:1) (Larodan). Los ejemplos de mono/di y tri glicéridos disponibles comercialmente incluyen Capmul MCM C8EP, (C8:C10 mono/di glicéridos) y Capmul MCM C10 (mono/di glicéridos). Los ejemplos de diglicéridos disponibles comercialmente incluyen: laurato de glicerilo (Imwitor® 312, Huls), caprilato/caprato de glicerilo (Capmul® MCM, ABITEC), diglicéridos de ácido caprílico (Imwitor® 988, Huls), glicéridos caprílicos/cápricos (Imwitor® 742, Huls), dicaprilina (C8) (Larodan), dicaprina (C10) (Larodan), dilaurina (C12) (Larodan), dilaurato de glicerilo (C12) (Capmul® GDL, ABITEC). Los ejemplos de triglicéridos disponibles comercialmente incluyen: tricaprilina (C8; es decir, tricaprilato de glicerilo) (Larodan), capatex 100 (C10), tricaprina (C10; es decir, tricaprato de glicerilo) (Larodan), trilaurina (C12; es decir, trilaurato de glicerilo) (Larodan), dimiristina (C14) (Larodan), dipalmitina (C16) (Larodan), distearina (Larodan), dilaurato de glicerilo (C12) (Capmul® GDL, ABITEC), dioleato de glicerilo (Capmul® GDO, ABITEC), ésteres de glicerol de ácidos grasos (GELUCIRE 39/01, Gattefosse), dipalmitoleína (C16:1) (Larodan), 1,2 y 1,3-dioleína (C18:1) (Larodan), dielaidina (C18:1) (Larodan) y dilinoleína (C18:2) (Larodan).

40 Alcoholes aromáticos hidrófilos

[0073] Los alcoholes aromáticos hidrófilos pueden usarse en las formas de dosificación oral. Los alcoholes aromáticos hidrófilos incluyen, sin limitación, fenoxyetanol, alcohol bencílico, feniletanol y el aditivo descrito en la Patente de Estados Unidos Nº 7.303.762.

45 Fosfolípidos pegilados

- 50 [0074] Los fosfolípidos pegilados pueden usarse en las formas de dosificación oral. Los fosfolípidos pegilados son aditivos que incluyen un grupo de óxido de polietileno (es decir, un grupo de polietilenglicol) acoplado covalentemente al fosfolípido, típicamente a través de un carbamato o un enlace éster. Los fosfolípidos se derivan del glicerol e incluyen un grupo éster de fosfato y dos grupos éster de ácido graso. Los ácidos grasos adecuados incluyen ácidos grasos saturados e insaturados que tienen de ocho (8) a veintidós (22) átomos de carbono (es decir, cualquier ácido graso descrito en la presente). Los fosfolípidos que contienen óxido de polietileno representativos incluyen ésteres de ácidos grasos saturados C8-C22 de una sal de polietilenglicol de fosfatidiletanolamina. Los pesos moleculares medios representativos para los grupos de óxido de polietileno pueden ser de aproximadamente 200 a aproximadamente 5000 (por ejemplo, PEG 200 a PEG 5000). Los fosfolípidos pegilados incluyen, sin limitación, sales de polietilenglicol de diestearoil fosfatidil etanolamina, como sales de diestearoilfosfatidil polietilenglicol etanolamina 350 (DSPE-PEG-350), sales de diestearoilfosfatidil polietilenglicol etanolamina 550 (DSPE-PEG-550), sales de diestearoilfosfatidil polietilenglicol etanolamina 750 (DSPE-PEG-750), sales de diestearoilfosfatidil polietilenglicol etanolamina 1000 (DSPE-PEG-1000), sales de diestearoilfosfatidil polietilenglicol etanolamina 1500 (DSPE-PEG-1500), y sales de diestearoilfosfatidil polietilenglicol etanolamina 2000 (DSPE-PEG-2000). También pueden usarse mezclas. Para las sales de polietilenglicol de diestearoilfosfatidil etanolamina anteriores, el número (por ejemplo, 350, 550, 750, 1000 y 2000) designa el peso molecular medio del grupo de óxido de polietileno. Las sales de polietilenglicol de diestearoilfosfatidil etanolamina incluyen sales de amonio y de sodio.

65 Moduladores de unión estrecha epitelial peptídica

5 [0075] Los moduladores de unión estrecha epitelial peptídica pueden usarse en las formas de dosificación oral. Las formulaciones de dosificación oral de la invención pueden incluir un modulador de unión estrecha epitelial peptídica. La unión estrecha o zonula occludens (en lo sucesivo "ZO") es uno de los sellos distintivos de los epitelios de absorción y secreción (Madara, J. Clin. Invest., 83:1089-1094 (1989); y Madara, Libro de texto de Secretory Diarrhea Eds, Lebenthal et al, Capítulo 11, páginas 125-138 (1990)). Como una barrera entre los compartimientos apical y basolateral, regulan selectivamente la difusión pasiva de iones y solutos solubles en agua a través de la vía paracelular (Gumbiner, Am. J. Physiol., 253 (Cell Physiol. 22):C749-C758 (1987)). Esta barrera mantiene cualquier gradiente generado por la actividad de las vías asociadas con la ruta transcelular (Diamond, Physiologist, 20: 10-18 (1977)). Las variaciones en la conductancia transepitelial pueden atribuirse habitualmente a cambios en la permeabilidad de la vía paracelular, ya que las resistencias de las membranas plasmáticas de los enterocitos son relativamente altas. La ZO representa la principal barrera en esta vía paracelular, y la resistencia eléctrica de los tejidos epiteliales depende del número de cadenas de las proteínas transmembrana y su complejidad en la ZO, como se observa por microscopía electrónica de fractura por congelación (Madara et al, J. Cell Biol., 101:2124-2133 (1985)). Se han identificado seis proteínas en una placa submembranosa citoplasmática que subyace a los contactos de la membrana. ZO-1 y ZO-2 existen como un heterodímero (Gumbiner et al, Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 88:3460-3464 (1991)) en un complejo estable de detergente con ZO-3. Otras dos proteínas, la cingulina (Citi et al, Nature (Londres), 333:272-275 (1988)) y el antígeno 7H6 (Zhong et al, J. Cell Biol., 120: 477-483 (1993)) están localizadas más lejos de la membrana. La Rab 13, una proteína de unión a GTP pequeña también se ha localizado recientemente en la región de unión (Zahraoui et al, J. Cell Biol., 124:101-115 (1994)). Se ha demostrado que ciertos moduladores peptídicos que actúan en ZO-1, ZO-2, ZO-3, cingulina y/o 7H6 son capaces de abrir reversiblemente la unión estrecha en la mucosa intestinal y, por lo tanto, cuando se co-administran con un agente terapéutico, son capaces de efectuar la administración intestinal del agente terapéutico, cuando se emplean en una composición de dosificación oral para la administración intestinal de fármacos (ver Publicación de PCT Nº WO 96/37196; Patentes de los Estados Unidos Nº 5.665.389, 5.945.510, 6.458.925 y 6.733.762; y Fasano et al., J. Clin. Invest., 99:1158 (1997)). Un ejemplo de modulador de unión estrecha epitelial peptídica es el péptido conocido como pn159 (ver la Publicación de Patente de Estados Unidos Nº US 2006/0062758 A1).

#### Fosfolípidos

30 [0076] Los fosfolípidos pueden usarse en las formas de dosificación oral. Los fosfolípidos son aditivos que incluyen un éster de ácido di-graso de un glicerol fosforilado. Los ácidos grasos adecuados incluyen ácidos grasos saturados e insaturados que tienen de ocho (8) a veintidós (22) átomos de carbono (es decir, cualquier ácido graso descrito en la presente). Los fosfolípidos representativos incluyen ésteres de ácidos grasos saturados C8-C22 de fosfatidil colina y 1-palmitoil-2-glutaryl-sn-glicero-3-fosfocolina (PGPC).

#### 35 Alquiléteres de polietilenglicol

40 [0077] Los éteres de polietilenglicol y alcoholes de alquilo pueden usarse en las formas de dosificación oral. Los alquiléteres de polietilenglicol preferidos incluyen Laureth 9, Laureth 12 y Laureth 20. Otros alquiléteres de polietilenglicol incluyen, sin limitación, oleil éter PEG-2, oleth-2 (Brij 92/93, Atlas/ICI); oleil éter PEG-3, oleth-3 (Volpo 3, Croda); oleil éter PEG-5, oleth-5 (Volpo 5, Croda); oleil éter PEG-10, oleth-10 (Volpo 10, Croda, Brij 96/97 12, Atlas/ICI); oleil éter PEG-20, oleth-20 (Volpo 20, Croda, Brij 98/99 15, Atlas/ICI); lauril éter PEG-4, laureth-4 (Brij 30, Atlas/ICI); lauril éter PEG-9; lauril éter PEG-23, laureth-23 (Brij 35, Atlas/ICI); cetil éter PEG-2 (Brij 52, ICI); cetil éter PEG-10 (Brij 56, ICI); cetil éter PEG-20 (Brij 58, ICI); estearil éter PEG-2 (Brij 72, ICI); estearil éter PEG-10 (Brij 76, ICI); estearil éter PEG-20 (Brij 78, ICI); y estearil éter PEG-100 (Brij 700, ICI).

#### 45 Glicéridos poliglicolizados

50 [0078] Los glicéridos poliglicolizados pueden usarse en las formas de dosificación oral. Los glicéridos poliglicolizados son ésteres de ácidos mono, di y tri-grasos que tienen por lo menos una fracción de poliglicol (por ejemplo, polietilenglicol o polipropilenglicol). Los glicéridos poliglicolizados se producen a menudo como mezclas que son el resultado de la transesterificación de aceites naturales con el poliglicol correspondiente.

55 [0079] Los glicéridos poliglicolizados útiles en las formulaciones pueden incluir monoésteres, diésteres y/o triésteres de glicéridos de polietilenglicol o polipropilenglicol de ácido acético, propiónico, butírico, valérico, hexanoico, heptanoico, caprílico, nonanoico, cáprico, láurico, mirístico, palmitico, heptadecanoico, esteárico, araquídico, behénico, lignocérico, α-linolénico, estearidónico, eicosapentaenoico, docosahexaenoico, linoleico, γ-linolénico, dihomo-γ-linolénico, araquidónico, oleico, elaiídico, eicosenoico, erúcico, o nervónico, ácidos grasos C12, ácidos grasos C14, ácidos grasos C16 y ácidos grasos C18, y mezclas de los mismos.

#### 60 Ésteres de ácidos grasos de poliglicerol

65 [0080] Los ésteres de ácidos grasos de poliglicerol pueden usarse en las formas de dosificación oral. Los ésteres de ácidos grasos de poliglicerol son ésteres de ácidos grasos de poliglicerol (por ejemplo, diglicerol, triglicerol, tetraglicerol, hexaglicerol). Los ésteres de ácidos grasos de poliglicerol útiles en las formulaciones de la invención pueden incluir, sin limitación, poliglicerol que lleva de 1 a 12 ésteres de ácidos grasos de ácido valérico, hexanoico, heptanoico, caprílico, noanoico, cáprico, láurico, mirístico, palmitico, heptadecanoico, esteárico, araquídico, behénico, lignocérico, α-linolénico,

5 estearidónico, eicosapentaenoico, docosahexaenoico, linoleico,  $\gamma$ -linolénico, dihomo- $\gamma$ -linolénico, araquidónico, oleico, elaidico, eicosenoico, erucico o nervónico, ácidos grasos C12, ácidos grasos C14, ácidos grasos C16, y ácidos grasos C18, y mezclas de los mismos. Los ésteres de ácidos grasos de poligliceroles ejemplares incluyen oleato de poligliceroilo (Plurol Oleique), dioleato de poligliceroilo-2 (Nikkol DGDO), trioleato de poligliceroilo-10, laurato de poligliceroilo-10 (Nikkol Decaglyn 1-L), oleato de poligliceroilo-10 (Nikkol Decaglyn 1-O), poliricinoleatos de poligliceroilo (Polymuls), estearato de poligliceroilo-2 (Nikkol DGMS), oleato de poligliceroilo-2 (Nikkol DGMO), isoestearato de poligliceroilo-2 Nikkol DGMIS (Nikko), oleato de poligliceroilo-3 (Caprol, ABITEC), oleato de poligliceroilo-4 (Nikkol Tetraglyn 1-O), estearato de poligliceroilo-4 (Nikkol Tetraglyn 1-S), oleato de poligliceroilo-6, laurato de poligliceroilo-10 (Nikkol Decaglyn 1-L), oleato de poligliceroilo-10 (Nikkol Decaglyn 1-O), estearato de poligliceroilo-10 (Nikkol Decaglyn 1-S), ricinoleato de poligliceroilo-6 (Nikkol Hexagollyn 15), linoleato de poligliceroilo-10 (Nikkol Decaglyn 1-LN) y dioleato de poligliceroilo-6 (PLUROL OLEIQUE).

10

#### Surfactantes de polisorbato

15 [0081] Los surfactantes de polisorbato pueden usarse en las formas de dosificación oral. Los surfactantes de polisorbato son líquidos oleosos derivados de sorbitán pegilado esterificado con ácidos grasos. Los nombres comerciales comunes de polisorbatos incluyen Alkest, Canarcel y Tween. Los surfactantes de polisorbato incluyen, sin limitación, monolaurato de sorbitán polioxietilen 20 (TWEEN 20), monolaurato de sorbitán polioxietileno (4) (TWEEN 21), monopalmitato de sorbitán polioxietilen 20 (TWEEN 40), monoestearato de sorbitán polioxietilen 20 (TWEEN 60); y monooleato de sorbitán polioxietilen 20 (TWEEN 80).

20 Ácidos carboxílicos

25 [0082] Los ácidos carboxílicos pueden usarse en las formas de dosificación oral. Los ácidos carboxílicos preferidos incluyen ácido cítrico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido malónico, ácido glutárico, ácido adipico, ácido láctico, ácido láctico, ácido L-glutámico, ácido L-aspártico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido salicílico y mezclas de los mismos.

#### Polietilenglicoles

30 [0083] Los polietilenglicoles pueden usarse en las formas de dosificación oral. Los polietilenglicoles preferidos incluyen PEG2 a PEG 5000 (por ejemplo, PEG 200, PEG 400, PEG 800, PEG 1.200 y mezclas de los mismos).

#### Formulaciones de sabor enmascarado

35 [0084] Las formulaciones de sabor enmascarado pueden prepararse adsorbiendo el aditivo y el fármaco sobre una matriz (por ejemplo, una matriz orgánica o matriz inorgánica) para formar un complejo sólido que contiene el aditivo líquido y el fármaco. Las matrices orgánicas ejemplares que pueden usarse en las formulaciones de sabor enmascarado incluyen, sin limitación, acetato de celulosa, celulosa amorfía, almidón, poliuretanos, alcohol polivinílico, poliacrilatos, manitol, Avicel PH101 y Avicel PH102. Las matrices inorgánicas ejemplares que pueden usarse en las formulaciones de sabor enmascarado de la invención incluyen, sin limitación, sílice (por ejemplo, Aerosil, Aeroperl, sílice amorfía, sílice coloidal), silicatos (por ejemplo, Neusilina, hectorito), carbonatos (por ejemplo, carbonato de magnesio) y óxidos metálicos (por ejemplo, óxido de magnesio).

45 [0085] Por ejemplo, las formulaciones de sabor enmascarado pueden prepararse mediante la adsorción del aditivo y el fármaco en un silicato poroso (ver Publicación de PCT Nº WO 00/38655). El silicato poroso puede ser una arcilla hinchada del tipo de esmectita (por ejemplo, bentonita, veegum, laponita), silicatos de aluminio hidratados o silicatos alcalinotérreos (por ejemplo, neusilin, hectorito, entre otros), o un gel de sílice poroso (por ejemplo, Syloid, Porasil, Lichrosorp). En una formulación de sabor enmascarado típica, el aditivo y el fármaco se adsorben en silicato seleccionado de silicato de sodio, silicato de potasio, silicato de magnesio, silicato de calcio (incluyendo el silicato de calcio sintético como, por ejemplo, Hubersorp), silicato de zinc, silicato de aluminio, aluminosilicato de sodio como, por ejemplo, Zeolex, silicato de aluminio y magnesio, metasilicato de aluminio y magnesio, metasilicato de aluminio, Neusilin UFL2 (tipo 1-A), Neusilin (SG2), Neusilin (F1) y Neusilin (US2), o mezclas de los mismos.

55 [0086] La formulación de sabor enmascarado puede diseñarse para formar un polvo que puede reconstituirse en agua. La incorporación del aditivo y el fármaco en la matriz minimiza el contacto con las papilas gustativas del sujeto y permite que el sabor de la formulación sea controlado con uno o más aromatizantes adicionales (por ejemplo, limón, mentol, etc.) y edulcorantes (por ejemplo, azúcares, alcoholes de azúcar, aspartamo, etc.).

60 [0087] Los métodos para hacer formulaciones para administración oral se encuentran, por ejemplo, en "Remington: The Science and Practice of Pharmacy" (20<sup>a</sup> ed., Ed. A.R. Gennaro, 2000, Lippincott Williams & Wilkins) Las formulaciones para administración oral (por ejemplo, comprimidos, píldoras, comprimidos oblongos, cápsulas duras, cápsulas blandas, sobres y formas de dosificación líquidas) pueden, por ejemplo, contener una cualquiera o una combinación de los aditivos descritos anteriormente junto con otros aditivos y/o excipientes como sea necesario. Las cápsulas llenas de líquido pueden incluir cualquiera de los aditivos descritos en la presente. La cápsula contendrá, por ejemplo, de 10 a aproximadamente 1.000 mg de un compuesto 22. Las cápsulas llenas de líquido pueden, por ejemplo, contener

soluciones o suspensiones de un compuesto de la clase de las equinocandinas, dependiendo de la concentración del compuesto 22 dentro de la cápsula y los aditivos usados en la formulación.

**[0088]** Una formulación particular puede incluir múltiples aditivos (por ejemplo, una combinación de dos o tres) para lograr no solo una mejora en la biodisponibilidad oral, sino también un porcentaje en peso reducido de aditivos en la formulación, lo que permite mayores cargas de fármacos. Por tanto, puede usarse una combinación de (i) un ácido graso, o una sal o éster del mismo, con un alquil sacárido o éster sacárido; (ii) un glicérido con una acil carnitina; (iii) un ácido graso, o una sal o éster del mismo, con una acil carnitina; o (iv) un glicérido con un fosfolípido pegilado en las formas de dosificación oral. Estas combinaciones de potenciadores pueden funcionar sinérgicamente para aumentar la absorción 5 oral del fármaco durante un período de tiempo más largo, aumentar la biodisponibilidad general de la forma de dosificación unitaria, y/o reducir el porcentaje en peso total del aditivo necesario en la formulación.

**[0089]** El compuesto 22 puede formularse como una dispersión acuosa transparente como se describe en la Patente de Estados Unidos Nº 6.309.663 y la Publicaciones de Patente de Estados Unidos Nº 2005/0096296, 2005/0171193, 15 2003/104048, 2006/003493 y 2003/0215496. Por ejemplo, una formulación de la invención puede incluir (i) por lo menos un surfactante hidrófilo seleccionado de surfactantes ionizables ionizados, surfactantes hidrófilos no iónicos que tienen un valor de HLB mayor o igual a aproximadamente 10, y combinaciones de los mismos, y (ii) por lo menos un surfactante hidrófobo seleccionado de (a) alcoholes, alquiléteres de polioxietileno, ácidos biliares, monoésteres de ácidos grasos de glicerol, diésteres de ácidos grasos de glicerol, monoésteres de ácidos grasos de glicerol acetilados, diésteres de ácidos 20 grasos de glicerol acetilados, monoésteres de ácidos grasos de alcoholes inferiores, diésteres de ácidos grasos de alcoholes inferiores, ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol, ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol glicerol, ésteres de ácidos grasos de polipropilenglicol, glicéridos de polioxietileno, derivados del ácido láctico de mono- y 25 diglicéridos, diglicéridos de propilenglicol, ésteres de ácidos grasos de sorbitano, ésteres de ácidos grasos de sorbitano de polioxietileno, copolímeros de bloque de polioxietileno-polioxipropileno, aceites vegetales transesterificados, ésteres de azúcares, éteres de azúcares, sucroglicéridos, aceites vegetales de polioxietileno, aceites vegetales hidrogenados de polioxietileno, productos de la reacción de polioles y por lo menos un miembro del grupo que consiste de ácidos grasos, 30 glicéridos, aceites vegetales, y aceites vegetales hidrogenados, hidrófobos, (b) ácidos grasos unionizados, ésteres de ácidos grasos de carnitina, alquilsulfatos, acil lactilatos, ésteres de ácido tartárico mono-acetilados de mono- y diglicéridos, ésteres de ácido tartárico diacetilados de mono- y diglicéridos, monoglicéridos succiniladosm estearato de glicerilo, 35 ésteres de ácido cítrico de mono- y diglicéridos, y mezclas de los mismos, hidrófobos. Los surfactantes hidrófilos e hidrófobos están presentes en cantidades tales que, tras mezclarse con un diluyente acuoso a una dilución de 100 veces, la composición forma una dispersión acuosa transparente que tiene una absorbancia de menos de aproximadamente 0,3 a 400 nm. La dispersión acuosa transparente puede incluir ácidos biliares y/o sales biliares. La composición puede incluirse en un portador sólido, como una suspensión en portador en una cápsula. Los surfactantes hidrófilos que pueden usarse en este tipo de formulación incluyen monolaurato de sorbitán PEG20, monooleato de sorbitán PEG20 y/o glicéridos de polioxietilo (por ejemplo, glicéridos caprílicos/cápicos PEG8).

**[0090]** El compuesto 22 puede formularse con un ácido graso aril amido C8-C10, o una sal del mismo, como se describe en la Patente de Estados Unidos Nº 8.110.547. Por ejemplo, una formulación de la invención puede incluir (i) ácido N-[8-(2-hidroxibenzoil)amino]caprílico (también conocido como "NAC") y sales del mismo (SNAC), incluyendo su sal de sodio; (ii) ácido 8-(N-2-hidroxi-4-metoxibenzoil)-aminocacrílico (también conocido como "4-MOAC") y sales del mismo, incluyendo su sal de sodio; (iii) ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]-amino)decanoico (también conocido como "NAD") y sales del mismo (SNAD), incluyendo su sal de sodio; (iv) ácido N-(8-[2-hidroxi-5-clorobenzoil]-amino)octanoico (también conocido como "5-CNAC") y sales del mismo, incluyendo su sal de sodio; (iv) 4-[2-hidroxi-4-clorobenzoil]amino]butanoato (también conocido como "4-CNAB") y sales del mismo, incluyendo su sal de sodio, o mezclas de los mismos.

**[0091]** El compuesto 22 puede formularse usando un sistema potenciador de la permeabilidad transitorio (TPE) como se describe en la Patente de Estados Unidos Nº 8.241.670 y las Publicaciones de Patente de Estados Unidos Nº. 2012/0009229, 2010/0105627, 2011/0257095 y 2011/0311621. Por ejemplo, una formulación de la invención puede prepararse (i) combinando el compuesto 22 con una sal de ácidos grasos (por ejemplo, octanoato de sodio, decanoato de sodio, dodecanoato de sodio o combinaciones de los mismos) en agua para formar una solución acuosa; (ii) liofilizando la solución acuosa para producir un liofilizado; y (iii) suspendiendo el liofilizado en un medio hidrófobo (por ejemplo, moléculas alifáticas, moléculas cíclicas, di y tri glicéridos de ácidos grasos de cadena larga, di y tri glicéridos de ácidos grasos de cadena media, aceite mineral, parafina, diestearato de ácidos grasos (por ejemplo, de 2-oleoil-diestearato), 55 diestearato de monoetilenglicol, ésteres de colesterol de ácidos grasos, moléculas aromáticas (por ejemplo, benzolato de bencílo) o combinaciones de los mismos) para producir una suspensión. La suspensión puede incluir opcionalmente una lecitina, una sal biliar, sales de ácidos grasos de cadena media, triglicéridos, diglicéridos, aceite de ricino y/o un detergente no iónico (por ejemplo, cremóforo, éteres pegilados, HS15 sólido, poloxámero, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, tri/monocaprilatos de glicerilo, aceite de ricino, triglicéridos). La composición terapéutica puede incluir además alcoholes lineales, alcoholes ramificados, alcoholes cílicos y combinaciones de los mismos. Por ejemplo, el compuesto 22 como la sal de octanoato de sodio como un liofilizado suspendido en un medio que incluye monocaprilato de glicerol, tricaprilato de glicerilo, aceite de ricino y/o tween 80. La composición puede formularse como una mezcla seca, opcionalmente en una cápsula o forma de un comprimido.

**[0092]** El compuesto 22 puede formularse con un alcohol aromático como se describe en la Patente de Estados Unidos Nº 7.303.762 y las Publicaciones de Patente de Estados Unidos Nº 2006/0223746, 2006/0122097, 20004/0028736,

2002/0015592 y 2012/0017602. Los alcoholes aromáticos útiles como potenciadores de la absorción en las formulaciones de la invención pueden incluir moléculas hidrófilas que contienen por lo menos un anillo aromático y por lo menos un grupo hidroxilo. Los alcoholes aromáticos ejemplares que pueden usarse en las formulaciones de la invención incluyen fenoxietanol, alcohol bencílico, fenil etanol y derivados de los mismos en los que uno o más protones del anillo están 5 sustituidos por uno o más átomos de halógeno, grupos alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquiltio C<sub>1-4</sub> o alquenilo C<sub>2-4</sub>. Los alcoholes aromáticos útiles en las formulaciones de la invención incluyen, sin limitación, hidroxiltolueno butilado, hidroxianisol 10 butilado, galato de propilo y análogos de los mismos. La formulación puede incluir opcionalmente un anfifílico, como surfactantes que contienen polioxietileno con un HLB alto, como monoestearato de polioxietileno 40, PEG200, PEG 300, PEG 400, glicéridos parciales (es decir, una combinación de glicerol, monoglicéridos y diglicéridos), polioxietileno 20 cetil 15 éter, polisorbato 80; copolímeros en bloque como Lutrol F68; sales biliares como quelato, glicolato, desoxicolato, glicodesoxicolato, quenodesoxicolato, taurodesoxicolato, ursodesoxicolato y fusidato; o polímeros anfifílicos como polivinilpirrolidona. La formulación puede incluir además uno o más solubilizantes capaces de aumentar la solubilidad del potenciador de la absorción aromático, como biguanida, monoglicéridos, o un alcohol lineal (por ejemplo, etanol). La formulación puede incluir del 5-85%, 10-85%, 25-85%, 15-70% o 20-60% (p/p) de alcohol aromático. La formulación se puede incluir en una forma de dosificación con recubrimiento entérico y/o formulada como una microdispersión en una cápsula.

**[0093]** El compuesto 22 puede formularse con un ácido graso omega-3 como se describe en la Publicación de Patente de Estados Unidos Nº 2007/00877957. Los ácidos grasos omega-3 útiles como potenciadores de la absorción en las formulaciones de la invención pueden seleccionarse de (i) DHA (un ácido graso de 22 carbonos poliinsaturado omega-3, también referido como ácido 4,7,10,13,16,19-docosahexaenoico); (ii) ácido alfa-linolénico (ácido 9,12,15-octadecatrienoico); (iii) ácido estearidónico (ácido 6, 9, 12,15-octadecatetraenoico); (iv) ácido eicosatrienoico (ETA; ácido 11,14,17-eicosatrienoico); (v) ácido eicosatetraenoico (ácido 8,11,14,17-eicosatetraenoico); (vi) ácido eicosapentaenoico (EPA; ácido 5,8,11,14,17-eicosapentaenoico); (vii) ácido eicosahexaenoico (ácido 5,7,9,11,14,17-eicosahexaenoico); (viii) ácido docosapentaenoico (DPA; ácido 7,10,13,16,19-docosapentenoico); (ix) ácido tetracosahexaenoico (ácido 6,9,12,15,18,21-tetracosahexaenoico); y mezclas de los mismos. La formulación puede incluir del 5-85%, 10-85%, 25-85%, 15-70%, o 20-60% (p/p) de ácido graso omega-3. La formulación puede incluir además un ácido biliar, como ácido cárlico, ácido quenodesoxicólico, ácido taurocárlico, ácido tauroquenodesoxicólico, ácido glicocheocárlico, ácido 3-β monohidroxicárlico, ácido litocárlico, ácido 3-α hidroxil-12-cetocárlico, ácido 3-β hidroxi-12-cetocárlico, ácido 12-α-3-β-dihidrocárlico, ácido ursodesoxicárlico, y mezclas de los mismos.

**[0094]** El compuesto 22 puede formularse con un alquil sacárido o éster sacárido como se describe en la Patente de Estados Unidos Nº 5.661.130 o en las Publicaciones de Patente de Estados Unidos Nº 2008/0200418, 2006/0046962, 2006/0045868, 2006/0024577, 2007/0298010, 2010/0209485 y 2008/0194461. Los alquil sacáridos o los éster sacáridos útiles como potenciadores de la absorción en las formulaciones de la invención pueden seleccionarse de dodecil 35 maltosido, tridecil maltosido, tetradecil maltosido, sacarosa mono-dodecanoato, sacarosa mono-tridecanoato, sacarosa mono-tetradecanoato y mezclas de los mismos. La formulación puede incluir del 0,1-1,5%, 0,5-5%, 0,75-6,5%, 1,5-6,5%, o 2-10% (p/p) de alquil sacárido o éster sacárido. La proporción en peso de fármaco: potenciador de la absorción puede ser de 1:0,5 a 1:8.

**[0095]** El compuesto 22 puede formularse con (i) un potenciador de la absorción seleccionado de acil carnitinas, acil colinas, acil aminoácidos, fosfolípidos y ácidos biliares, o sales de los mismos; y (ii) un agente reductor del pH como se describe en las Patentes de Estados Unidos Nº 8.093.207 y 6.086.918. El potenciador de la absorción puede seleccionarse entre lauroilcarnitina, miristoilcarnitina, palmitoilcarnitina, lauroilcolina, miristoilcolina, palmitoilcolina, hexadecilsilina, N-acilfenilalanina, N-acilglicina, y mezclas de los mismos. Por ejemplo, la formulación puede incluir acil carnitina y un segundo potenciador de la absorción seleccionado de fosfolípidos, ácidos biliares o sales de los mismos. El agente reductor del pH puede seleccionarse de ácido cítrico, ácido tartárico y aminoácidos. La formulación puede incluir del 1-15%, 5-25%, 1,5-9,5%, 15-25% u 8-30% (p/p) del potenciador de la absorción. La proporción en peso del agente reductor del pH con el potenciador de la absorción puede estar entre 3:1 y 20:1. Deseablemente, el agente reductor del pH está 45 presente en una cantidad tal que si se añadiese una composición farmacéutica en forma de dosificación unitaria a diez mililitros de solución acuosa de bicarbonato de sodio 0,1 M, la cantidad sería suficiente para disminuir el pH de la solución a no más de 5,5. La proporción en peso del fármaco: potenciador de la absorción puede ser de 0,5:1 a 1:20. La formulación puede incluir además ácidos biliares, derivados de colesterol catiónicos y/o aniónicos, monoglicéridos, y/o alcoholes lineales (por ejemplo, etanol).

**[0096]** El compuesto 22 puede formularse como una forma de dosificación oral sólida que incluye (i) de 55 aproximadamente el 0,5 al 70% (por ejemplo, del 0,5 al 20%, del 10 al 40%, del 20 al 50% o del 30 al 70%) (p/p) del compuesto de la clase de las equinocandinas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (ii) de aproximadamente el 5 al 80% (por ejemplo, del 5 al 20%, del 10 al 30%, del 15 al 40%, o del 20 al 80%) (p/p) de glicérido. El glicérido puede ser cualquier glicérido descrito en la presente, pero preferiblemente se selecciona de un mono- o di-glicérido de ácido cáprico, un mono- o di-glicérido de ácido caprílico, o una mezcla de mono- y di-glicéridos de ácidos caprílico y cáprico, o una mezcla de dos o más de los mismos. La forma de dosificación oral sólida puede incluir además un surfactante y/o aceite (por ejemplo, un surfactante no iónico como aceite de ricino etoxilado; derivados etoxilados de mono-glicéridos C<sub>5-29</sub>; derivados de polioxietileno de diglicéridos C<sub>15-60</sub> que tienen de 1 a 90 unidades de repetición de oxietileno (POE); ésteres grasos etoxilados C<sub>8-96</sub>; ésteres grasos de sacarosa C<sub>14-130</sub>; y derivados de polioxietileno de 60 monoésteres y triésteres de sorbitol y sorbitán C<sub>20-130</sub> que tienen de 0 a 90 unidades de repetición de POE, o un surfactante

5 aniónico, como sales de ácidos grasos C<sub>8-32</sub>; sales de desoxicolato; sales de ursodesoxicolato; sales de taurocolato; y laurilsulfato de sodio). En las formas de dosificación oral sólidas, el compuesto 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está en forma de partículas sólidas uniformemente dispersadas que tienen un tamaño medio de partícula de aproximadamente 1 nm a aproximadamente 1 mm. Las formas de dosificación sólidas pueden prepararse usando los métodos descritos en la Patente de Estados Unidos Nº 7.670.626. La composición puede incluir además un aceite biocompatible.

10 [0097] El compuesto 22 puede formularse como una partícula que incluye el compuesto 22, en donde la partícula tiene un diámetro medio efectivo de menos de aproximadamente 2000 nm (es decir, como se determina usando métodos de dispersión de luz) como se describe en la Publicación de Patente de Estados Unidos Nº 2009/0238867. La formulación particulada puede incluir por lo menos un estabilizador de superficie absorbido en una superficie de la partícula (por ejemplo, un estabilizador de superficie seleccionado de estabilizadores de superficie no iónicos, estabilizadores de superficie iónicos, estabilizadores de superficie catiónicos, estabilizadores de superficie zwitteriónicos y estabilizadores de superficie aniónicos, incluyendo los identificados en la Publicación de Patente de Estados Unidos Nº 2009/0238867.

15 [0098] El compuesto 22 puede formularse con uno o más agentes de emparejamiento de iones (por ejemplo, agentes catiónicos o aniónicos) para administración oral. Por ejemplo, el compuesto 22 puede modificarse usando grupos aniónicos de ácido cítrico o ácidos grasos o ácidos biliares para formar una composición de parejas de iones. El complejo resultante puede formularse en nanopartículas biodegradables mediante métodos de emulsión espontánea y de difusión de solventes. (ver Yoo et al., J. Pharmaceut. Sci. 90:194, 2001; y Quintanar-Guerrero et al., Pharmaceut. Res. 14:119, 1997) Las formulaciones de parejas de iones pueden prepararse a partir de ácidos orgánicos, como sales ácidas de aminoácidos, o sales de adición de ácido (por ejemplo, sales de adición de ácido acético, láctico, palmoico, maleico, cítrico, ácido cólico, ácido cáprico, ácido caprílico, ácido láurico, glutárico, glucurónico, glicérico, glicocólico, gioxílico, isocítrico, isovalérico, láctico, mágico, oxaloacético, oxalosuccínico, propiónico, pirúvico, ascórbico, succínico, benzoico, 20 palmitico, subérico, salicílico, tartárico, metanosulfónico, toluenosulfónico, o trifluoroacético. En ciertas formulaciones preferidas, la composición de parejas de iones incluye un potenciador de la absorción, como sales de adición de ácido cítrico, cáprico, caprílico, fosfolípidos y ácido cólico.

30 Administración transdérmica

35 [0099] El compuesto 22 y formulaciones pueden administrarse por vía transdérmica. Para aumentar la velocidad a la que el compuesto penetra a través de la piel, el compuesto puede administrarse con un potenciador de la penetración física o un potenciador de la penetración química. La mejora física de la permeación de la piel incluye, por ejemplo, técnicas electroforéticas, como la iontoporesis o la electroporación (ver Patentes de Estados Unidos Nº 6.148.232; 6.597.946; 6.611.706; 6.708.060; 6.711.435; y 6.275.728, incluyendo la tecnología de ablación celular por radiofrecuencia para permitir la creación de microcanales sobre la superficie de la piel (ver Levin et al., Pharmaceutical Research, 22:550 (2005)). Los potenciadores químicos pueden administrarse junto con el compuesto para aumentar la permeabilidad del estrato córneo y proporcionar de este modo una penetración mejorada del compuesto a través de la piel.

40 **Formulaciones para inyección**

45 [0100] Para su uso en los regímenes de dosificación de la invención, el compuesto 22 puede formularse para infusión intravenosa, inyección en bolo y/o administración subcutánea. Tales formulaciones pueden incluir opcionalmente un agente de carga y, opcionalmente, incluir un excipiente surfactante envasado en un vial. Las formulaciones son formulaciones secas opcionalmente reconstituyibles (por ejemplo, formas de dosificación secadas por congelación). Por ejemplo, el compuesto 22 puede formularse para inyección en solución salina, opcionalmente con del 0,1 al 1% (p/p) de surfactante de polisorbato, añadido como agente surfactante. Por ejemplo, el compuesto 22 puede formularse para inyección en agua estéril o tampón acuoso (por ejemplo, fosfato, acetato, lactato, tatarato, citrato, entre otros). Por ejemplo, el compuesto 22 puede envasarse en una bolsa de infusión que contiene un 5% de dextrosa o solución salina, o pre-envasarse como una concentración sólida o líquida para su reconstitución antes de la administración.

50 [0101] Alternativamente, el compuesto 22 puede incorporarse en formulaciones de nanopartículas, nanoesferas o nanocápsulas farmacéuticamente aceptables. Las nanocápsulas pueden generalmente atrapar compuestos de manera estable y reproducible. Para evitar los efectos secundarios debidos a la sobrecarga polimérica intracelular, las partículas ultrafinas (de un tamaño de alrededor de 0,1 µm) pueden diseñarse usando polímeros capaces de degradarse *in vivo* (por ejemplo, nanopartículas de polialquilcanoacrilato biodegradables). Tales partículas se describen en el estado de la técnica (ver, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos Nº 5.145.684). Las formulaciones de nanopartículas típicamente están entre aproximadamente 5 nM y 400 nM en la dimensión más grande de la estructura y pueden formarse usando un polímero natural o artificial. Los polímeros pueden ser polímeros biodegradables, bioreabsorbibles o bioerosionables y pueden incluir, sin limitación, albúmina, colágeno, gelatina y prolaminas como zeína, polisacáridos como alginato, derivados de celulosa y polihidroxialcanoatos como poliésteres alifáticos de polihidroxibutirato; poli(ácido glicólico) y/o copolímeros de los mismos (por ejemplo, poli(carbonato de trimetileno de glicólico); poli(glicólico de caprolactona); poli(ácido láctico) y/o isómeros de los mismos (por ejemplo, poli-L(ácido láctico) y/o poli-D (ácido láctico) y/o copolímeros de los mismos (por ejemplo, DL-PLA), con y sin aditivos (por ejemplo, vidrio de fosfato de calcio), y/u otros copolímeros (por ejemplo, poli(lactida de caprolactona), poli(glicólico de lactida), poli(etylenglicol de ácido láctico); poli(etylenglicol) (en sus varios pesos, es decir, 2000 D, 4000 D, 6000 D, 8000 D, etc.); diacrilato de poli(etylenglicol); poli(lactida); succinato

de polialquieno; diglicolato de polibutileno; polihidroxibutirato (PHB); polihidroxivalerato (PHV); copolímero de polihidroxibutirato/polihidroxivalerato (PHB/PHV); poli(hidroxibutirato-co-valerato); polihidroxialcanoatos (PHA); policaprolactona; copolímero de poli(caprolactona-polietilenglicol); poli(valerolactona); polianhídridos; poli(orthoésteres) y/o mezclas con polianhídridos; poli anhídrido-co-imida); policarbonatos (alifáticos); poli(hidroxil-ésteres); polidioxanona; 5 polianhídridos; ésteres de polianhídrido; policianoacrilatos; poli(alquil 2-cianoacrilatos); poli(aminoácidos); poli(fosfazenos); poli(fumarato de propileno); poli(fumarato-co-etilenglicol de propileno); poli(anhídridos de fumarato); fibrinógeno; fibrina; gelatina; celulosa y/o derivados de celulosa y/o polímeros celulósicos (por ejemplo, acetato de celulosa, butirato de acetato de celulosa, butirato de celulosa, éteres de celulosa, nitrato de celulosa, propionato de celulosa, celofán); quitosano y/o derivados de quitosano (por ejemplo, quitosano NOCC, quitosano NOOC-G); alginato 10 polisacáridos; almidón; amilasa; colágeno ácidos policarboxílicos; poli(carbonato de éster etílico-co-carboxilato) (y/u otros policarbonatos derivados de tirosina); poli(iminocarbonato); poli(BPA-iminocarbonato); poli(carbonato de trimetileno); copolímeros de poli(iminocarbonato-amida) y/u otros pseudo-polí(aminoácidos); poli(etilenglicol); poli(óxido de etileno); copolímero de poli(óxido de etileno)/poli (tereftalato de butileno); poli(carbonato de épsilon-caprolactona-dimetiltrimetileno); poli(éster amida); poli(aminoácidos) y polímeros sintéticos convencionales de los mismos; 15 poli(oxalatos de alquieno); poli(alquilcarbonato); poli(anhídrido adípico); copoliamidas de nylon; NO-carboximetil quitosano NOCC); carboximetilcelulosa; copoli(éter-ésteres) (por ejemplo, dextranos de PEO/PLA); poliquetales; poliéteres biodegradables; poliésteres biodegradables; polidihidropiranos; polidepsipéptidos; poliarilatos (derivados de L-tirosina) y/o poliarilatos de ácido libre; poliamidas (por ejemplo, Nylon 66, policaprolactama); poli(fumarato de propileno-coetilenglicol) (por ejemplo, anhídridos de fumarato); hialuronatos; poli-p-dioxanona; polipéptidos y proteínas; 20 polifosfoéster; polifosfoéster uretano; polisacáridos; pseudo-polí(aminoácidos); almidón; terpolímero; (copolímeros de glicólido, lactida, o carbonato de dimetiltrimetileno); rayón; triacetato de rayón; látex; y/copolímeros, mezclas y/o compuestos de los anteriores. Las formulaciones nanopartículadas pueden usarse para la administración controlada, retardada o sostenida de un compuesto de la clase de las equinocandinas administrado a un sujeto usando un régimen de dosificación de la invención (ver, por ejemplo, Chan et al., *Biomaterials*, 30:1627, 2009; y Gupta et al., *Int. J. Res. Pharm Sci.* 1:163, 2010).

25 [0102] Las formulaciones para inyección pueden administrarse, sin limitación, por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea.

30 [0103] Las formulaciones para inyección pueden almacenarse en recipientes de una sola unidad o multidosis, por ejemplo, ampollas selladas, jeringuillas precargadas o viales, como una solución acuosa o como una formulación liofilizada (es decir, secada por congelación) para su reconstitución. Los recipientes pueden ser cualquier recipiente disponible en la técnica y llenarse usando métodos convencionales. Opcionalmente, la formulación puede incluirse en un dispositivo de pluma de inyección (o un cartucho que encaja en un dispositivo de pluma), como los disponibles en la técnica (ver, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos Nº 5.370.629), que son adecuados para la administración por inyección de la formulación. Las formulaciones para inyección pueden administrarse usando dispositivos de inyección de pluma, como EasyJect®, GONAL-F® Pen, Humaject®, Novopen®, BD® Pen, AutoPen®, Follistim®-Pen, Puregon®-Pen y OptiPen®, o Ypsomed SevoPens.

#### 40 Terapia

55 [0104] Los regímenes de tratamiento y las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden usarse para tratar o prevenir infecciones fúngicas.

45 [0105] La infección fúngica que se está tratando puede ser una infección seleccionada de tinea capitis, tinea corporis, tinea pedis, onicomicosis, perionicomicosis, pitiriasis versicolor, afta oral, candidosis vaginal, candidosis del tracto respiratorio, candidosis biliar, candidosis eosfágica, candidosis del tracto urinario, candidosis sistémica, candidosis mucocutánea, aspergilosis, mucormicosis, paracoccidioidomicosis, blastomicosis norteamericana, histoplasmosis, coccidioidomicosis, esporotricosis, sinusitis fúngica o sinusitis crónica. Por ejemplo, la infección que se está tratando 50 puede ser una infección por *Candida albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. tropicalis*, *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. candidus*, *A. clavatus*, o *A. ochraceus*.

60 [0106] Los regímenes de tratamiento y las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se pueden administrar por vía intravenosa, por vía subcutánea, tópica, oral o por cualquier otra vía descrita en el presente documento. 55 En un enfoque, una dosis de carga del compuesto 22 se administra a un sujeto que lo necesita, seguido de una dosis de mantenimiento administrada por vía oral.

65 [0107] Los regímenes de tratamiento y las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden administrarse para prevenir una infección fúngica en un sujeto con necesidad de ello. Por ejemplo, los sujetos pueden recibir tratamiento profiláctico mientras se preparan para un procedimiento médico invasivo (por ejemplo, se preparan para cirugía, como recibir un trasplante, terapia de células madre, un injerto, una prótesis, recibir un cateterismo intravenoso a largo plazo o frecuente, o recibir tratamiento en una unidad de cuidados intensivos), en sujetos inmunocomprometidos (por ejemplo, sujetos con cáncer, con VIH/SIDA o que toman agentes inmunosupresores), o en sujetos que reciben terapia antibiótica a largo plazo. Alternativamente, los regímenes de tratamiento y las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden administrarse para tratar una infección del torrente sanguíneo o una infección invasiva (por ejemplo, infecciones del pulmón, riñón, o hígado) en un sujeto.

**[0108]** Los siguientes ejemplos se proponen para proporcionar a los expertos en la materia una divulgación y descripción completas de cómo se realizan, elaboran y evalúan los métodos y compuestos reivindicados en la presente, y se pretende que sean puramente ejemplares de la invención y no se pretende que sean limitativos.

5

Ejemplo 1. Farmacocinética después de la administración intravenosa en perros beagle.

**[0109]** Los compuestos de la clase las equinocandinas se administraron a perros beagle que pesaban aproximadamente 6-10 kg. Cada compuesto se dosificó a 1,4 mg/kg en solución salina acuosa (con o sin Tween al 0,5%) en el transcurso de 1-10 minutos. La difenhidramina se mantuvo a mano en caso de que los perros demostraran una respuesta a la histamina. Los perros estuvieron en ayunas por lo menos 12 horas antes de cada dosificación y se les ofreció comida después 4 horas tras tomar la muestra de sangre; el agua se retuvo durante 1 hora antes y 4 horas después de cada evento de dosificación. La dosis para cada animal se basó en su peso corporal más reciente. El artículo de prueba se inyectó por vía intravenosa a través de un catéter colocado en la vena cefálica como un bolo lento.

15

**[0110]** La sangre se recogió a través de la vena yugular. Todas las muestras de sangre (~1 ml cada una) se recogieron en tubos K<sub>3</sub>EDTA. Después de la extracción de sangre, las muestras se invirtieron inmediatamente varias veces y se mantuvieron en hielo húmedo hasta la centrifugación. Las muestras se centrifugaron en el plazo de ~30 minutos de la recogida bajo refrigeración (~5° C durante ~10 minutos a ~2000 g) para obtener plasma. El plasma se congeló inmediatamente en hielo seco después de la separación. Las muestras de plasma se almacenaron a aproximadamente -70° C hasta el análisis.

20

**[0111]** El plasma (100 µl) se precipitó con 400 µl de ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo que contenía el estándar interno (100 ng/ml de neumocandina). Las muestras se taparon y agitaron en vórtice luego durante aproximadamente 30 segundos, seguido de centrifugación a 14.000 rpm a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de la centrifugación, se transfirieron 200 µl de sobrenadante a viales de muestreador automático de plástico que contenían 200 µl de ácido fórmico al 0,1% en agua y se agitó en vórtice. Las muestras fueron analizadas por LCMSMS.

25

**[0112]** Todos los cálculos farmacocinéticos se realizaron con WinNonlin versión 4.1 (Pharsight Corp) mediante análisis no compartimental. Los resultados se proporcionan en la Tabla 1, a continuación.

Tabla 1. Valores de PK después de la dosificación intravenosa en perros.

Compuesto	AUC (hr.ng/ml)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	T <sub>1/2</sub> (Hr)	Volumen de Distribución (ml/kg)	Depuración media (ml/min/kg)
Anidulafungina	27833	3230	11,6	779	0,785
Compuesto 22	48700	1570	53,1	1360	0,301
Compuesto 26	67167	4080	33,7	627	0,219
Compuesto 37	46200	2660	27,6	874	0,365
Compuesto 19	96100	7700	18,9	331	0,202
Compuesto 21	113000	6740	28,9	361	0,145
Compuesto 39	50800	3630	21,0	687	0,377

Ejemplo 2. Formulación para administración oral. El compuesto de clase de equinocandinas en el alcance de las reivindicaciones es el compuesto 22.

30

**[0113]** Las siguientes formulaciones pueden usarse en los métodos, kits y composiciones de la invención.

**[0114]** Las formulaciones orales ejemplares de la invención se describen en la Tabla 2.

35

40

45

50

55

60

65

Tabla 2

	<b>Formulación</b>	<b>Composición</b>	<b>Concentración</b>
5	Formulación 1	Compuesto de la clase de las equinocandinas	10,0 mg/ml
10		Dodecil Maltosido	3% (p/p)
15		Tween 20	1% (p/p)
20		Solución salina	96% (p/p)
25	Formulación 2 (emulsión)	Compuesto de la clase de las equinocandinas	10,0 mg/ml
30		Labrasol®	40% (p/p)
35		Plurol Oleique	10% (p/p)
40		Labrafac®	6,25% (p/p)
45		Propilenglicol	6,25% (p/p)
50		Agua	37,5% (p/p)
55	Formulación 3	Compuesto de la clase de las equinocandinas	10,0 mg/ml
60		Mono gliceril decanoato	4% (p/p)
65		Tricparin	4% (p/p)
		Tween 20	1,5% (p/p)
		Tween 80	0-0,8% (p/p)
		Tampón de NaOAc (0.1M, pH 5-6)	90,5% (p/p)
	Formulación 4	Compuesto de la clase de las equinocandinas	10,0 mg/ml
		Laureth 12	6,07% (p/p)
		Tween 20	1,16% (p/p)
		Solución salina	92,8% (p/p)
	Formulación 5	Compuesto de la clase de las equinocandinas	10,0 mg/ml
		Caprato de sodio	3% (p/p)
		Laurato de sodio	3% (p/p)
		Tampón de fosfato (0.1M, pH7.4)	94% (p/p)
	Formulación 6	Compuesto de la clase de las equinocandinas	7,5 mg/ml
		Quitosano (MW bajo)	3% (p/p)
		Tampón de NaOAc (0.1M, pH 5-6)	90,5% (p/p)

(continuación)

	Formulación	Composición	Concentración
5	Formulación 7	Compuesto de la clase de las equinocandinas	10,0 mg/ml
10		DL Palmitoil carnitina	5% (p/p)
15		Tampón de NaOAc (0,1M, pH 5-6)	95% (p/p)
20	Formulación 9	Compuesto de la clase de las equinocandinas	2,2% (p/p)
25		Propilenglicol	19,3% (p/p)
30		Peceol	67,6% (p/p)
35		DSPE-PEG2000	13% (p/p)
40	Formulación 10	Compuesto de la clase de las equinocandinas	2,2% (p/p)
45		Capmul MCM C8, EP	25,5% (p/p)
50		Glicerol	55,7% (p/p)
55		Propilenglicol	15,3 % (p/p)
60	Formulación 11 (solución salina)	Compuesto de la clase de las equinocandinas	10,0 mg/ml
65		Tween 20	0-0,5% (p/p)
		Solución salina	99,5% (p/p)
	Formulación 12	Compuesto de la clase de las equinocandinas	11,4 mg/ml
		Caprato de sodio	6% (p/p)
		Tampón de fosfato (0,1M, pH7,8)	94% (p/p)
	Formulación 13 (gel lleno de líquido)	Compuesto de la clase de las equinocandinas	1,9% (p/p)
		Propilenglicol	18,8% (p/p)
		Peceol	75,1% (p/p)
		DSPE-PEG2000	4,2% (p/p)
	Formulación 14 (mezcla seca gelificada)	Compuesto de la clase de las equinocandinas	15% (p/p)
		DL Palmitoil carnitina	75% (p/p)
		Citrato de sodio	10% (p/p)

(continuación)

	Formulación	Composición	Concentración
5	Formulación 15 (gel lleno de líquido)	Compuesto de la clase de las equinocandinas	4,3% (p/p)
10		Ácido cáprico	32,8% (p/p)
15		Propilenglicol	18,1% (p/p)
20		Trolamina	31,8% (p/p)
25		PEG200	11,4% (p/p)
30	Formulación 16 (comprimido de liberación inmediata)	Compuesto de la clase de las equinocandinas	17,7% (p/p)
35		Caprato de sodio	29,9% (p/p)
40		Laurato de sodio	29,4% (p/p)
45		Manitol	17,7% (p/p)
50		Explotab	4,8% (p/p)
55	Formulación 17 (comprimido de liberación inmediata)	Estearil Fumarato de Na	0,4% (p/p)
60		Compuesto de la clase de las equinocandinas	17,2% (p/p)
		DL Palmitoil carnitina	60,1% (p/p)
		Manitol	17,3% (p/p)
		Explotab	5,1% (p/p)
	Formulación 18	Estearil Fumarato de Na	0,3% (p/p)
		Compuesto de la clase de las equinocandinas	1,5% (p/p)
		Aceite de sesamo	71,5% (p/p)
		Monoestearato de glicerilo	1,5% (p/p)
		Tween 20	0,8% (p/p)
	Formulación 19	NaOAc, 0.1M, pH 5-6	24,8% (p/p)
		Compuesto de la clase de las equinocandinas	1,0% (p/p)
		Ácido cítrico	5,0% (p/p)
		Agua estéril	96,0% (p/p)
	Formulación 20	Compuesto de la clase de las equinocandinas	1,0% (p/p)
		PEG400	99,0 % (p/p)

65 Ejemplo 3. Farmacocinética después de la administración oral en perros beagle. Los compuestos de la clase de las equinocandinas en el alcance de las reivindicaciones es el compuesto 22.

5 [0115] Los compuestos de la clase de las equinocandinas se administraron a perros beagle que pesaban aproximadamente 6-10 kg. Cada animal recibió el artículo de prueba preparado apropiado en una única dosis de cápsula oral a un nivel de dosis objetivo de aproximadamente 7-10 mg/kg. Inmediatamente después de la dosificación, a cada animal se le ofrecieron 20 ml-30 ml de agua por vía oral (Grupos 1-4) o 30 ml de agua por vía oral para ayudar a tragar la cápsula.

10 [0116] Se trataron animales y se extrajeron muestras de sangre y se analizaron como se proporciona en el Ejemplo 1.

15 [0117] La biodisponibilidad de cada formulación de dosis oral se estimó por comparación con los datos de concentración en plasma intravenosa en perros del Ejemplo 1. Los resultados proporcionados en la Tabla 3 muestran la biodisponibilidad oral para el compuesto de la clase de las equinocandinas en solución salina (formulación 11), y la mejora sobre la solución salina con el uso de una formulación de la invención.

Tabla 3

Compuesto	Resultados de Dosificación Oral <sup>1</sup>		
	% BA en solución salina <sup>2</sup>	Formulación	Mejora <sup>3</sup> (% BA)
<b>Anidulafungina</b>	7,80%	5	2,1 (16,5%)
		1	1,8 (14,3%)
		3	1,3 (9,80%)
		4	NI <sup>4</sup>
		2	NI
		6	NI
<b>Compuesto 22</b>	3,50%	5	3,5 (12,3%)
		1	2,3 (8,21%)
		3	2,8 (9,76%)
		7	3,5 (12,2%)
		8	NI
		9	NI
		10	NI
		16	1,5 (5,50%)
		17	3,3 (11,8%)
		12	NI
		13	2,5 (8,80%)
		14	4,3 (15,0%)
		15	3,8 (13,4%)
<b>Compuesto 26</b>	NA <sup>5</sup>	6	NI
		5	NI
		7	NI
<b>Compuesto 37</b>	NA <sup>5</sup>	5	NI
		1	NI
		3	NI
		7	NI
<b>Compuesto 19</b>	5,74%	5	NI
		1	NI
<b>Compuesto 21</b>	4,70%	5	NI
		1	1,3 (6,42%)
		7	NI
<b>Compuesto 39</b>	5,15%	5	NI
		1	NI

60 1. Todos los porcentajes de biodisponibilidad oral se calculan a partir de los datos de AUC.

2. Porcentaje de biodisponibilidad oral en la formulación 11.

3. Mejora informada como la proporción del porcentaje de biodisponibilidad oral para una formulación dividida por la biodisponibilidad oral cuando se formula en solución salina.

4. NI = ninguna mejora en la biodisponibilidad oral en comparación con la solución salina.

5. NA = no disponible. Mejora evaluada en base a la biodisponibilidad oral observada para otros compuestos de la Tabla 3 en solución salina.

**[0118]** Se observaron mejoras en la biodisponibilidad oral para formulaciones que incluyen ácidos grasos o sales de los mismos (formulaciones 5, 14, 15 y 16), glicéridos (formulaciones 3 y 13), acil carnitinas (formulaciones 7, 14 y 17), alquil sacáridos (formulación 1), y fosfolípidos pegilados (formulación 13).

5 **[0119]** Las mejoras más grandes en la biodisponibilidad oral se observaron para la anidulafungina y el compuesto 22.

Ejemplo 4. Perfil de disolución de la formulación en comprimidos 17.

**[0120]** Se realizó un estudio de disolución del comprimido de la formulación 17 usando 500 ml de tampón de acetato 100 mM pH 5,2 como medio. El método utilizó el Aparato 2 con una velocidad de paleta de 50 rpm, un inmensor de comprimidos y el tiempo de ejecución fue de 60 minutos. Después de que se hubo completado la disolución, se analizaron las muestras para determinar el contenido del compuesto 22 usando HPLC. El método de HPLC fue un método de gradiente usando una columna Agilent Zorbax Bonus-RP (250 × 4,6 mm) (temperatura de columna de 60° C, longitud de onda de 300 nm, con Fase móvil A = pentanosulfonato de sodio 33 mM pH 4,0 y Fase móvil B = acetonitrilo) Las muestras se inyectaron netas con un volumen de inyección de 15  $\mu$ l.

**[0121]** Los resultados del estudio de disolución se proporcionan en la Tabla 4.

Tabla 4

20	Tiempo de Muestra(Minutos)	% de Compuesto 22 Disuelto
25	5	23
30	10	48
	15	62
	30	93
	45	96
	60	97

**[0122]** El comprimido de la formulación 17 tiene un perfil de liberación inmediata (es decir, más del 80% disuelto en el plazo de 30 minutos). Por tanto, la formulación 17 permite la liberación simultánea del aditivo potenciador de la permeación y el compuesto 22. La liberación sustancialmente simultánea tanto del activo como de los excipientes es necesaria para lograr un aumento en la biodisponibilidad oral.

Ejemplo 5. Formulación acuosa del compuesto 22 para inyección.

**[0123]** Se midió la solubilidad del compuesto 22 en tampones acuosos de pH variable para evaluar la idoneidad de este compuesto para la formulación en un portador acuoso para administración por inyección (por ejemplo, bolo intravenoso, infusión intravenosa, inyección subcutánea o intramuscular).

**[0124]** Los resultados se proporcionan en la Tabla 5 (a continuación) junto con anidulafungina como comparación. Se descubrió que el compuesto 22 tenía una solubilidad acuosa dramáticamente mayor que la anidulafungina en una variedad de medios acuosos.

Tabla 5

50	Medio Acuoso	Solubilidad (mg/ml) <sup>1</sup>	
		Anidulafungina	Compuesto 22
55	Agua estéril para inyección	<0,01	>142
	90% de agua : 10% de glicerol	<0,01	>102,3
	Tampón de acetato (0,01M, pH 4,5)	<0,01	>145
	Tampón de acetato (0,01M, pH 5,5)	<0,01	>141
60	Tampón de Tris (0,01M, pH 8,5)	<0,01	>138
	1. Solubilidad en mg/ml de equivalente libre de sal del compuesto 22. Todas las mediciones se realizaron a temperatura ambiente para la sal de acetato. El punto de saturación no se logró en estas mediciones para el compuesto 22.		

Ejemplo 6. Infusión intravenosa del compuesto 22 (puede utilizarse en el método de la invención).

**[0125]** El compuesto 22 puede suministrarse en un vial de un solo uso de material liofilizado estéril. El compuesto 22 puede reconstituirse en agua estéril y posteriormente diluirse con inyección de dextrosa al 5% o inyección de cloruro de sodio al 0,9%, USP (solución salina normal) para infusión en un sujeto.

5

**[0126]** Un vial que contiene una cantidad de compuesto 22 puede reconstituirse con un volumen de agua estéril u otro portador acuoso adecuado, para proporcionar una concentración de aproximadamente 3,3 mg/ml.

**[0127]** El contenido de los viales reconstituidos puede transferirse a una bolsa de infusión IV de tamaño apropiado que 10 contenga una inyección de dextrosa al 5%, USP o cloruro de sodio del 0,45% al 0,9%.

**[0128]** En la Tabla 6 (a continuación) se proporcionan dosis y volúmenes ejemplares.

Tabla 6

Dosis (mg)	Volumen Reconstituido (ml)	Volumen de infusión (ml)	Volumen de infusión total (ml)	Concentración de solución de infusión (mg/ml)
50	15	50	65	0,77
100	30	100	130	0,77
200	60	200	260	0,77

Ejemplo 7. Estabilidad del compuesto 22 y anidulafungina en varios plasmas de mamíferos y en PBS. El compuesto de la 25 clase de las equinocandinas en el alcance de las reivindicaciones es el compuesto 22.

**[0129]** Se prepararon soluciones madre del compuesto 22 y anidulafungina en DMSO a una concentración de 1 mg/ml. Las muestras de plasma se prepararon mezclando plasma con un 10% de volumen de fosfato de sodio 1 M, pH 7,4, para 30 minimizar la fluctuación del pH, y una solución madre para producir muestras de plasma que contenían aproximadamente 10.000 ng/ml de compuesto 22 o anidulafungina. Para los experimentos de estabilidad en tampón de PBS, el plasma se reemplazó con solución salina tamponada con fosfato, pH 7,4. La concentración de DMSO fue del 1% en la incubación final. Se prepararon múltiples alícuotas individuales (0,5 ml cada una), se taparon y se incubaron a 37° C. En cada punto 35 temporal de estabilidad, la reacción se detuvo retirando la muestra de la incubadora y añadiendo 0,5 ml de acetonitrilo que contenía estándar interno. Las muestras se centrifugaron durante aproximadamente 5 minutos a 10000 rpm para precipitar las proteínas. La estabilidad se midió en cinco matrices diferentes (es decir, plasma de rata, plasma de perro, plasma de mono, plasma humano y PBS). Se analizó una alícuota (100 µl) de sobrenadante de cada muestra por HPLC. El porcentaje de anidulafungina y el compuesto 22 restante en cada punto temporal se calculó dividiendo la proporción 40 del área máxima en cada punto temporal por la proporción del área máxima en el momento cero.

Tabla 7. Anidulafungina (% restante)

Tiempo (h)	Plasma de perro	Plasma humano	Plasma de mono	PBS	Plasma de rata
0	100%	100%	100%	100%	100%
1	100%	102%	106%	100%	84,3%
2	94,8%	98,0%	111%	97,8%	76,5%
4	77,1%	61,8%	68,1%	87,4%	45,6%
8	81,1%	72,0%	76,0%	86,0%	23,2%
21	47,2%	51,2%	22,4%	68,9%	7,3%
44	14,6%	7,3%	13,8%	41,9%	7,4%

Tabla 8. Compuesto 22 (% restante)

Tiempo (h)	Plasma de perro	Plasma humano	Plasma de mono	PBS	Plasma de rata
0	100%	100%	100%	100%	100%
1	97,9%	98,5%	109%	105%	103%
2	107%	101%	110%	103%	106%
4	119%	125%	143%	107%	138%
8	94,0%	97,5%	115%	101%	99,3%
21	87,3%	95,7%	104%	96,3%	96,5%
44	78,6%	93,3%	93,5%	96,1%	91,2%

65

5 [0130] En todos los sistemas de prueba (plasma de rata, perro, mono, humano y PBS), el compuesto 22 mostró mayor estabilidad que la anidulafungina. Considerando que un mecanismo primario de depuración de anidulafungina in vivo es la degradación química, y considerando que el compuesto 22 presenta una degradación más lenta tanto en plasma como en tampón, esta mayor estabilidad del compuesto 22 en varias matrices es probablemente un factor contribuyente en la depuración más lenta observada para este compuesto. Por tanto, la estabilidad aumentada puede permitir en última instancia un régimen de dosificación menos frecuente que el requerido para equinocandinas con menos estabilidad.

10 [0131] La estabilidad en plasma observada para el compuesto 22 es necesaria, pero no suficiente, para permitir su uso en un régimen de dosificación en el que se logra una concentración en estado estacionario terapéuticamente eficaz con una dosificación menos frecuente.

Ejemplo 8. Farmacocinética del compuesto 22 y anidulafungina en chimpancé.

15 [0132] Se realizaron estudios farmacocinéticos en seis chimpancés hembra adultos. Dos chimpancés recibieron una dosis IV de 1 mg/kg del compuesto 22 formulado en dextrosa al 5% (infusión de 60 minutos). Dos chimpancés recibieron una dosis oral de 10 mg/kg del compuesto 22 formulado en ácido cítrico al 5% (bolo oral). Dos chimpancés recibieron una dosis IV de 1 mg/kg de anidulafungina formulada como marcador de envase (dextrosa al 5%, infusión de 60 minutos). Se recogieron muestras de plasma de todos los chimpancés durante de 10 días a 22 días. Las curvas de PK se representan en las Figuras 16A, 16B y 18. Todos los cálculos farmacocinéticos se realizaron con WinNonlin versión 4.1 (Pharsight Corp) mediante análisis no compartimental. Los resultados se proporcionan en las Tablas 9 y 10, a continuación.

30 Tabla 9. Compuesto 22 IV y PK oral en chimpancés

Parámetros de PK (media de 2 chimpancés)	
Depuración	3,4 ml/h/kg
Volumen de distribución	0,4 l/kg
Vida media en plasma	81 h (IV) 99 h (PO)
Biodisponibilidad oral	4,5%

35 Tabla 10. Datos de PK de anidulafungina IV en chimpancés

Parámetros de PK (media de 2 chimpancés)	
Depuración	25 ml/h/kg
Volumen de distribución	1,1 l/kg
Vida media en plasma (IV)	30 h
Biodisponibilidad oral	-

45 [0133] El compuesto 22 muestra una vida media más larga y una depuración más baja (AUC más alta para la dosis dada) que la de la anidulafungina en los chimpancés. En base a los datos de PK para la caspofungina (bibliografía) y la anidulafungina (Seachaid), parece que el chimpancé es un buen modelo para la PK de equinocandina (ver Figuras 17A-17C, humanos (líneas continuas) y chimpancés (líneas punteadas) a partir de una dosis IV de 1 mg/kg). Los estudios existentes sobre esta clase de compuestos en humanos y chimpancés sugieren que la depuración humano será igual o menor (es decir, "mejor") que los valores observados en el chimpancé.

50 [0134] También se evaluó el rendimiento de PK del compuesto 22 administrado por vía oral a chimpancés. El compuesto 22 formulado con ácido cítrico al 5% dio como resultado una biodisponibilidad oral del 4-5%. Se alcanzaron niveles de 600 a 1200 ng/ml después de una única dosis oral en chimpancés (ver Figura 18). La baja depuración y la larga vida media del compuesto 22 deberían permitir la administración oral de QD/BID que permita la acumulación o el mantenimiento de las concentraciones en plasma terapéuticas. Por ejemplo, el compuesto 22 puede administrarse cada 5-8 días como una infusión intravenosa o bolo. Alternativamente, el compuesto 22 puede administrarse en una dosis de carga intravenosa, seguido de dosificación de mantenimiento durante el tiempo que se desee para mantener una concentración circulante terapéuticamente eficaz. Además, las propiedades farmacocinéticas deseables del compuesto 22 permiten una dosificación menos frecuente.

55 Ejemplo 9. Vidas medias de equinocandinas en mamíferos. El compuesto de la clase de las equinocandinas en el alcance de las reivindicaciones es el compuesto 22.

60 [0135] Las vidas medias circulantes de los compuestos de la clase de las equinocandinas se proporcionan en la Tabla 11.

Tabla 11

Organismo	Vida media (h)			
	Caspofungina	Micafungina	Anidulafungina	Compuesto 22*
Ratón	6-7	7-13	14-20	44-71
Rata	6-7	5	18, 22*	30
Perro	NA	NA	12*, 15	53
Mono	5-6 (rhesus)	NA	8*	40
Chimpancé	6-7	-	30*	81
Conejo	2-3	3	4-6	-
Hombre	9-11	10-17	24-26	-

\* mediciones de ensayos realizados por el solicitante, otros son valores de la bibliografía.

Ejemplo 10. Formulación para administración en bolo subcutáneo y/o intravenoso del compuesto 22.

**[0136]** Las siguientes formulaciones pueden usarse en los métodos, kits y composiciones de la invención. En la Tabla 12 se describen formulaciones de bolo subcutáneo y/o intravenoso ejemplares de la invención.

Tabla 12.

Formulación	Composición	Concentración
Formulación SC1	Compuesto 22	2,42% (p/p)
	Tween 20	1,44% (p/p)
	Tampón de acetato 100 mM pH 4,5	96,14% (p/p)
Formulación SC2	Compuesto 22	0,28% (p/p)
	Tween 20	0,40% (p/p)
	Tampón de acetato 10 mM pH 4,5	99,32% (p/p)
Formulación SC3	Compuesto 22	1,38% (p/p)
	Tween 20	0,39% (p/p)
	Tampón de acetato 50 mM pH 4,5	98,23% (p/p)
Formulación SC4	Compuesto 22	16,5% (p/p)
	Tween 20	0,8% (p/p)
	Tampón de acetato 10 mM pH 5,5	82,7% (p/p)
Formulación SC5	Compuesto 22	21,5% (p/p)
	Agua estéril (pH ajustado a 5,5)	78,5% (p/p)
Formulación SC6	Compuesto 22	
	Agua estéril (pH ajustado a 6,0)	67,7% (p/p)
	Glicerol, USP	15,0% (p/p)

(continuación)

Formulación	Composición	Concentración
Formulación SC7	Compuesto 22	13,0% (p/p)
	Tween 20	4,4% (p/p)
	Tampón de acetato 10 mM pH 6,0	86,6% (p/p)

5

10

Ejemplo 11. Formulación para infusión intravenosa del compuesto 22.

15 [0137] Las siguientes formulaciones pueden usarse en los métodos, kits y composiciones de la invención. Las formulaciones de infusión intravenosa ejemplares de la invención se describen en la Tabla 13. Las formulaciones pueden añadirse a una bolsa IV para infusión en un sujeto.

Tabla 13.

Formulación	Composición	Concentración
Formulación IV1	Compuesto 22	0,33% (p/p)
	Agua estéril	99,67% (p/p)
Formulación IV2	Compuesto 22	0,33% (p/p)
	Acetato de sodio 20 mM, pH 4,5	99,67% (p/p)
Formulación IV3	Compuesto 22	0,33 % (p/p)
	Acetato de sodio 20 mM, pH 6,0	99,67% (p/p)
Formulación IV4	Compuesto 22	0,33% (p/p)
	Lactato de sodio 20 mM, pH 4,5	99,67% (p/p)
Formulación IV5	Compuesto 22	0,33% (p/p)
	Lactato de sodio 20 mM, pH 6,0	99,67% (p/p)
Formulación IV6	Compuesto 22	0,33% (p/p)
	Tween 80	1,0% (p/p)
	Lactato de sodio 30 mM, pH 4,5	98,67% (p/p)
Formulación IV7	Compuesto 22	0,33% (p/p)
	Tween 80	1,0% (p/p)
	Lactato de sodio 30 mM, pH 6,0	98,67% (p/p)
Formulación IV8	Compuesto 22	0,33% (p/p)
	Tween 80	0,60% (p/p)
	Manitol	0,66% (p/p)
	Lactato de sodio 30 mM, pH 4,5	98,41 % (p/p)

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

(continuación)

	Formulación	Composición	Concentración
5	Formulación IV9	Compuesto 22	0,33% (p/p)
10		Tween 80	0,60% (p/p)
15		Manitol	0,66% (p/p)
20		Lactato de sodio 30 mM, pH 6,0	98,41% (p/p)
25	Formulación IV10	Compuesto 22	0,33% (p/p)
30		Fructosa	0,33% (p/p)
35		Manitol	0,66% (p/p)
40		Lactato de sodio 20 mM, pH 4,5	98,68% (p/p)
45	Formulación IV11	Compuesto 22	0,33% (p/p)
50		Fructosa	0,33% (p/p)
		Manitol	0,66% (p/p)
		Lactato de sodio 20 mM, pH 6,0	98,68% (p/p)
	Formulación IV12	Compuesto 22	0,33% (p/p)
		Manitol	0,66% (p/p)
		Lactato de sodio 20 mM, pH 6,0	99,0% (p/p)
	Formulación IV13	Compuesto 22	0,33% (p/p)
		Manitol	0,66% (p/p)
		Lactato de sodio 20 mM, pH 5,0	99,0% (p/p)
	Formulación IV14	Compuesto 22	0,33% (p/p)
		Tween 80	0,60% (p/p)
		Manitol	1,32% (p/p)
		Lactato de sodio 30 mM, pH 6,0	97,75% (p/p)

Ejemplo 12. Formulaciones liofilizadas para infusión intravenosa del compuesto 22.

**[0138]** Las siguientes formulaciones liofilizadas pueden usarse en los métodos, kits y composiciones de la invención. Las formulaciones liofilizadas ejemplares de la invención se describen en la Tabla 14. Las formulaciones pueden reconstituirse y añadirse a una bolsa IV para infusión en un sujeto.

Tabla 14.

	Formulación	Composición	Concentración
60	Formulación L1	Compuesto 22	66,79% (p/p)
65		Tampón de acetato de sodio, pH 4,5	33,21% (p/p)

(continuación)

	<b>Formulación</b>	<b>Composición</b>	<b>Concentración</b>
5	Formulación L2	Compuesto 22	66,79% (p/p)
		Tampón de acetato de sodio, pH 6,0	33,21% (p/p)
10	Formulación L3	Compuesto 22	25% (p/p)
		Manitol	50% (p/p)
		Fructosa	25% (p/p)
15	Formulación L4	Compuesto 22	24,9% (p/p)
		Manitol	49,8% (p/p)
20		Tampón de lactato de sodio	25,2% (p/p)
25	Formulación L5	Compuesto 22	24,81% (p/p)
		Tween 80	75,19%, (p/p)
30	Formulación L6	Compuesto 22	21,27% (p/p)
		Tween 80	64,44% (p/p)
		Tampón de lactato de sodio, pH 6,0	14,30% (p/p)
35	Formulación L7	Compuesto 22	21,40% (p/p)
		Manitol	42,81% (p/p)
		Fructosa	21,40% (p/p)
40		Tampón de lactato de sodio, pH 4,5	14,39% (p/p)
45	Formulación L8	Compuesto 22	17,16% (p/p)
		Manitol	34,31% (p/p)
		Tween 80	31,23% (p/p)
		Tampón de lactato de sodio, pH 6,0	17,30% (p/p)
50	Formulación L9	Compuesto 22	17,16% (p/p)
		Manitol	34,31% (p/p)
		Tween 80	31,23% (p/p)
55		Tampón de lactato de sodio, pH 4,5	17,30% (p/p)
60	Formulación L10	Compuesto 22	14,65% (p/p)
		Manitol	29,30% (p/p)
		Fructosa	14,65% (p/p)
		Tween 80	26,67% (p/p)
65		Tampón de lactato de sodio, pH 4,5	14,73% (p/p)

(continuación)

5

Formulación	Composición	Concentración

Ejemplo 13. Farmacocinética del compuesto 22 administrado por vía subcutánea (SC).

- 10 [0139] Los estudios farmacocinéticos se realizaron en ratas (2,8 mg/kg IV, 2,8 mg/kg de inyección SC en la espalda, 2,8 mg/kg de inyección SC en el abdomen y 2,8 mg/kg de inyección SC en la pata trasera) y monos cynomolgus chinos (2,13 mg/kg IV y 2,8 mg/kg SC). Se recogieron muestras de sangre de cada animal en momentos predeterminados después de la dosificación. Se centrifugaron muestras de sangre completa para aislar el plasma. Las muestras de plasma se analizaron para el compuesto 22 usando LC-MS/MS.
- 15 [0140] El estudio de mono SC se realizó usando la formulación SC1 (ver Tabla 12). Los estudios en ratas se realizaron usando la formulación SC2 (ver Tabla 12) para las inyecciones en el abdomen y la espalda, y la formulación SC3 (ver Tabla 12) para la inyección en la pata trasera. Las curvas de PK se representan en las figuras 19 (rata) y 20 (mono). Los resultados demuestran que los regímenes de la invención pueden incluir una o más administraciones subcutáneas para 20 producir una concentración circulante terapéuticamente eficaz del compuesto 22.

Ejemplo 14. Estabilidad.

- 25 [0141] El compuesto 22 muestra una estabilidad comercialmente aceptable tras el almacenamiento como un sólido o en solución.
- 30 [0142] Las soluciones del compuesto 22 formuladas para inyección en solución de dextrosa al 5% (a 1,3 mg/ml y 1,1 mg/ml) y en solución salina estéril al 0,9% (1,3 mg/ml) se almacenaron a temperatura ambiente en un vial transparente bajo luz ambiental y se monitorizaron para descomposición por HPLC. Todas las soluciones mostraron solo pérdidas 35 menores en potencia (menos del 5%) durante un período de 4 meses.
- [0143] Se realizó un envejecimiento acelerado a 40° C en un vial transparente bajo luz ambiental para el compuesto 22 formulado con solución de dextrosa al 5% (3,3 mg/ml), tampón de acetato 20 mM pH 4,5 (3,3 mg/ml) y lactato 20 mM pH 6,0 (3,3 mg/ml). Todas las soluciones mostraron solo pérdidas menores en potencia (menos del 5%) durante un período de 4 meses.
- [0144] Se observó que las formulaciones liofilizadas L6 y L7 (ver Tabla 14) mostraban solo pérdidas menores en la potencia (menos del 5%) durante un período de 3 meses.
- 40 [0145] No se utilizaron estabilizadores en los estudios de estabilidad.

## REIVINDICACIONES

1. El compuesto 22 que tiene la fórmula

5

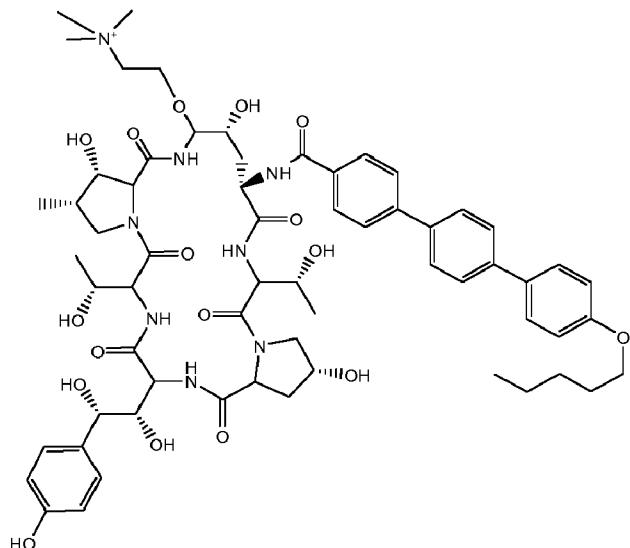
10

15

20

25

30



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en un método para tratar una infección por hongos en un

sujeto, comprendiendo dicho método (i) administrar una dosis de carga del compuesto 22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a dicho sujeto; y (ii) administrar una o más dosis de mantenimiento del compuesto 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a dicho sujeto, en donde cada una de dicha dosis de carga y dichas dosis de mantenimiento se administran en una cantidad que juntas son suficientes para tratar dicha infección fúngica.

2. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 1, en el que dicha dosis de carga se administra por vía intravenosa.

35 3. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 1 o 2, en el que dicha dosis de carga se administra por vía intravenosa y dicha dosis de mantenimiento se administra mediante inyección.

40 4. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 2, en el que dicha dosis de carga se administra en una cantidad suficiente para producir una concentración media en estado estacionario del compuesto 22 en plasma de 100 ng/mL a 20.000 ng/mL.

5. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 2, en el que la cantidad de compuesto 22 administrada por vía intravenosa a dicho sujeto es de 0,5 mg/kg a 20 mg/kg.

45 6. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 2, en el que la cantidad de compuesto 22 administrada por vía intravenosa a dicho sujeto es de 25 mg a 1.400 mg durante un período de 24 horas.

7. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según cualquier reivindicación anterior, en el que:

50

(i) dicha dosis de carga se administra por vía intravenosa mediante bolo o infusión intravenosa, y  
 (ii) la dosis de mantenimiento se administra mediante inyección por vía intravenosa, bolo o infusión, o mediante inyección subcutánea.

55 8. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según cualquier reivindicación anterior, en el que dicha dosis de carga se administra por vía intravenosa mediante infusión intravenosa y la dosis de mantenimiento se administra mediante inyección mediante infusión intravenosa.

60 9. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según cualquier reivindicación anterior, en el que dichas dosis de mantenimiento se administran a razón de una vez por semana.

10. Una formulación para inyección almacenada en recipientes unitarios o multidosis como una solución acuosa o como una formulación liofilizada para reconstitución, comprendiendo dicha formulación el compuesto 22, y en donde dicha formulación se formula para inyección en agua estéril o tampón acuoso.

65

11. La formulación de la reivindicación 10, en la que la formulación es una formulación seca reconstituible.

12. Un dispositivo para inyectar una solución acuosa del compuesto 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en un sujeto, que comprende un recipiente que contiene de 0,05 mL a 10 mL de dicha solución acuosa que comprende el compuesto 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una aguja.
- 5 13. El dispositivo de la reivindicación 12, en el que dicho recipiente contiene de 0,2 mL a 0,5 mL, de 0,5 mL a 3 mL, de 2 mL a 5 mL, de 4 mL a 7 mL o de 6 mL a 10 mL de dicha solución acuosa que comprende el compuesto 22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 14. El dispositivo de la reivindicación 12, en el que dicha solución acuosa comprende  $30\pm5$  mg/mL,  $40\pm10$  mg/mL,  $50\pm10$  mg/mL,  $60\pm10$  mg/mL,  $70\pm10$  mg/mL,  $80\pm10$  mg/mL,  $100\pm15$  mg/mL,  $130\pm20$  mg/mL,  $160\pm30$  mg/mL,  $190\pm30$  mg/mL o  $250\pm50$  mg/mL del compuesto 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Figura 1

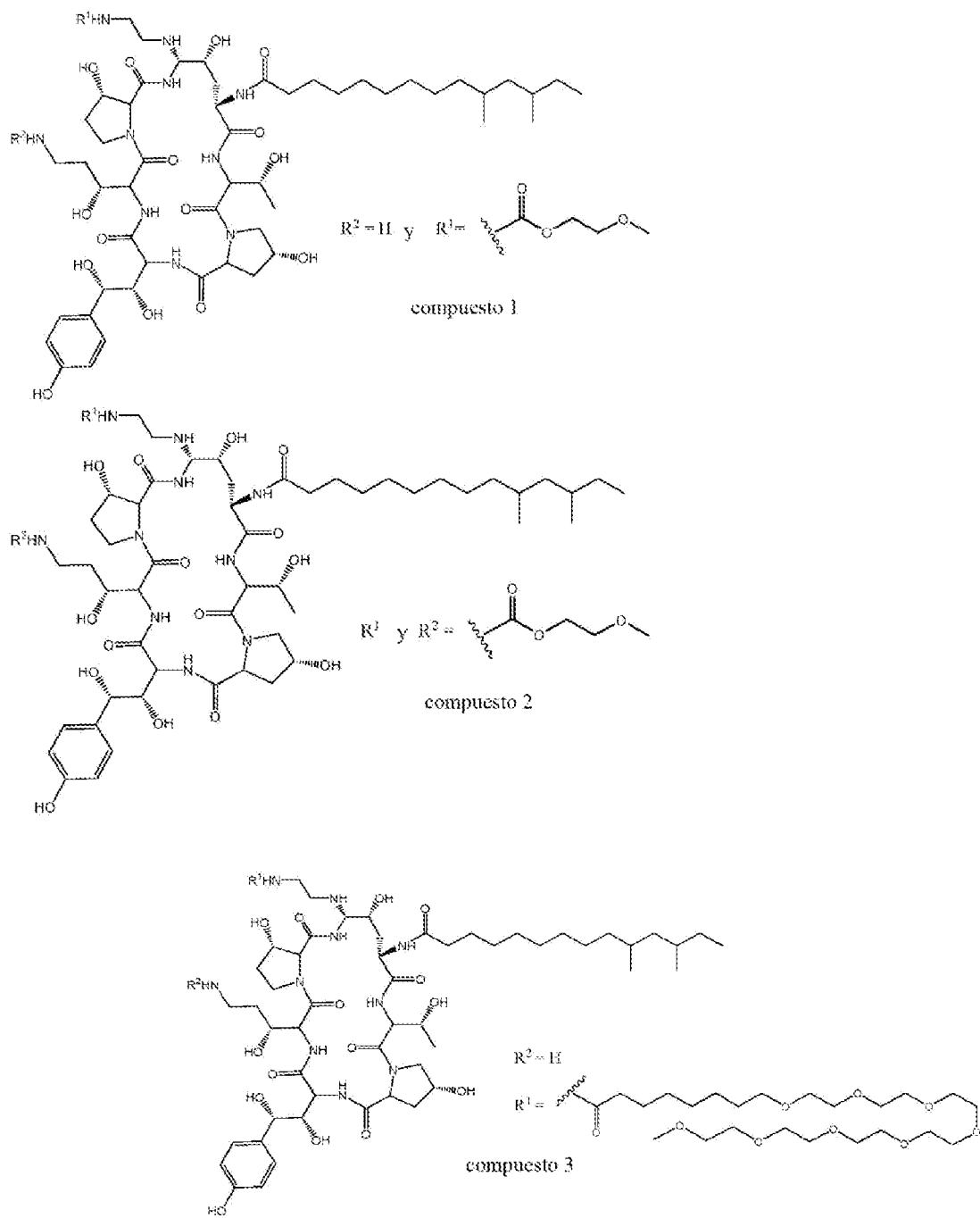


Figura 2

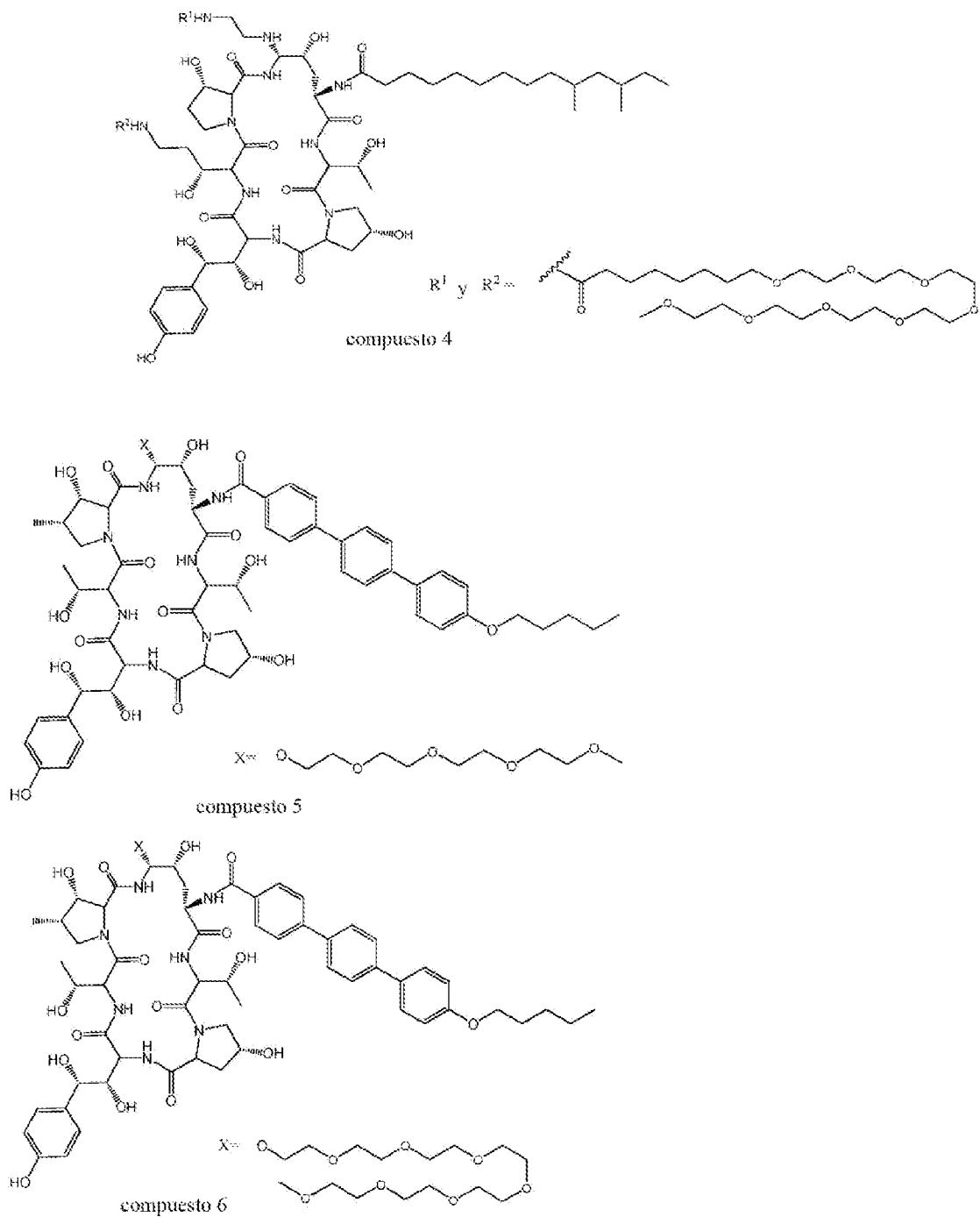


Figura 3

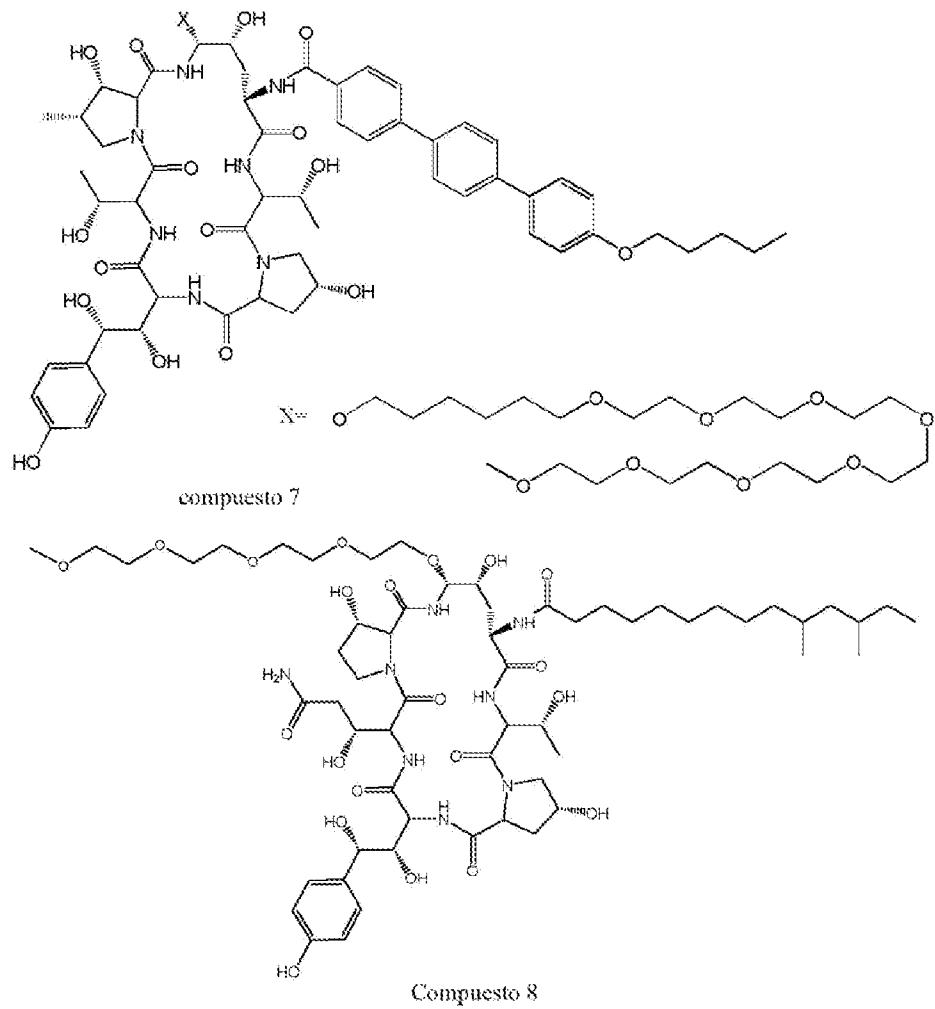
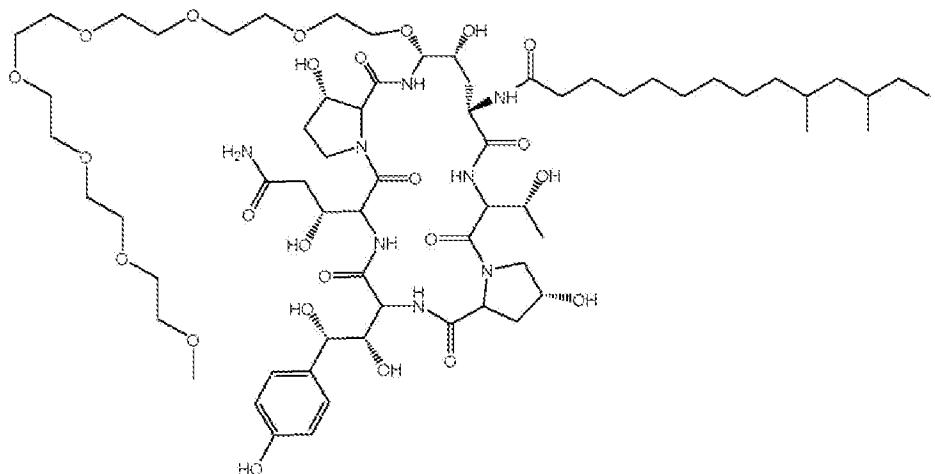
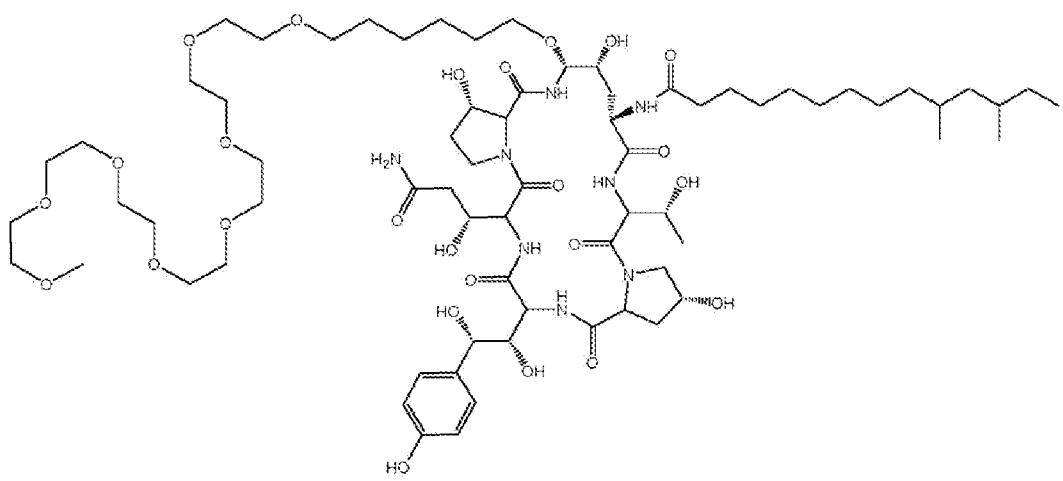


Figura 4



Compuesto 9



Compuesto 10

Figura 5

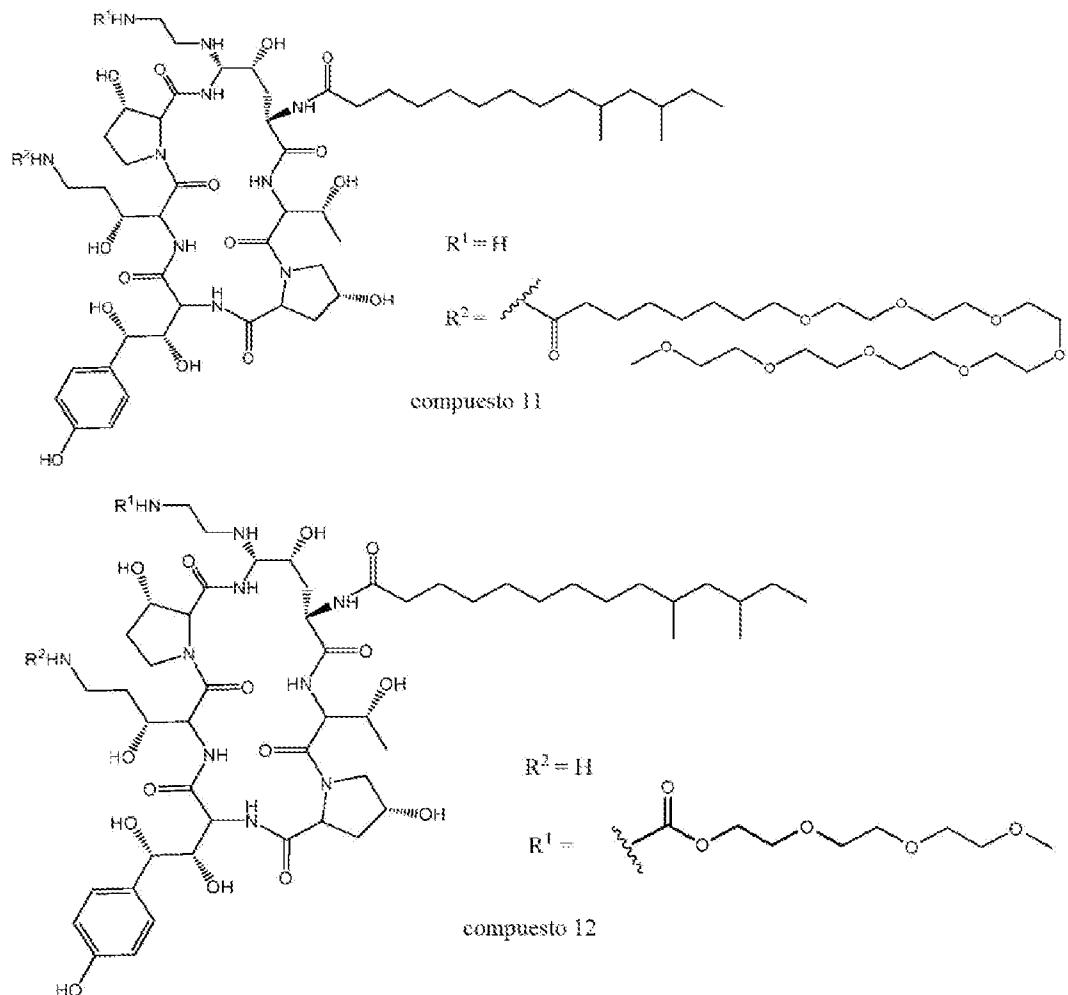


Figura 6

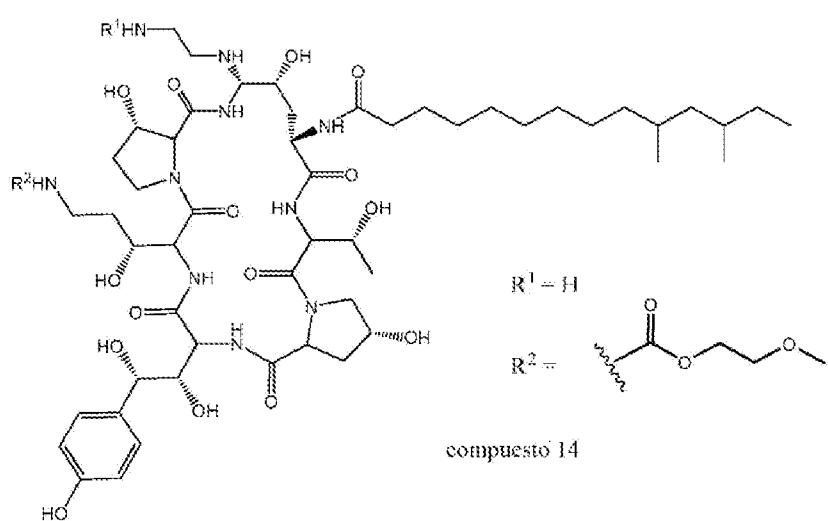
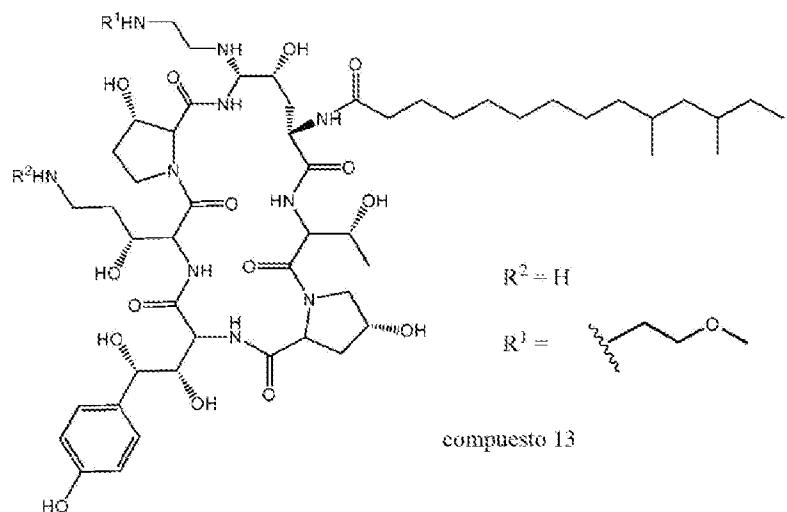


Figura 7

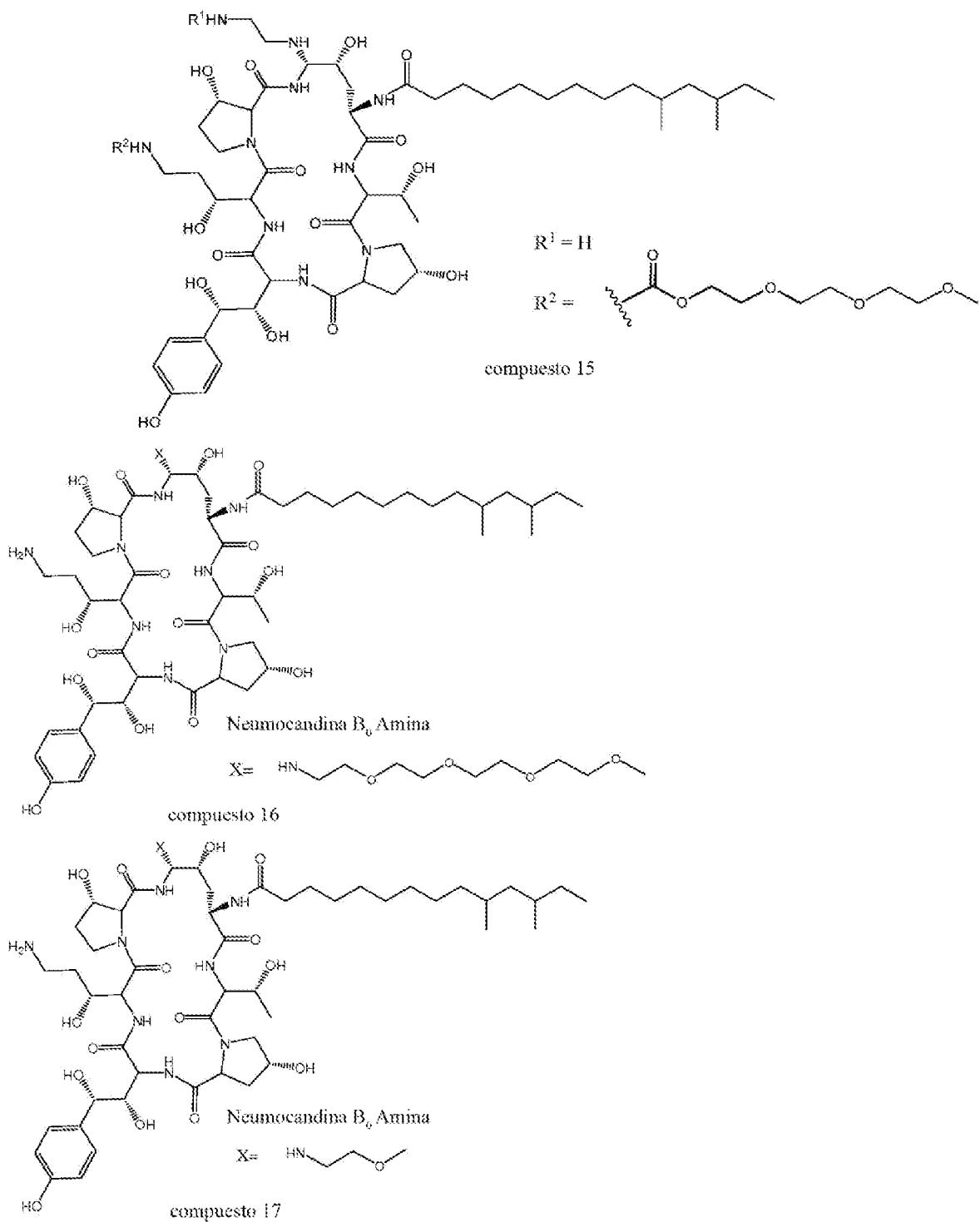


Figura 8

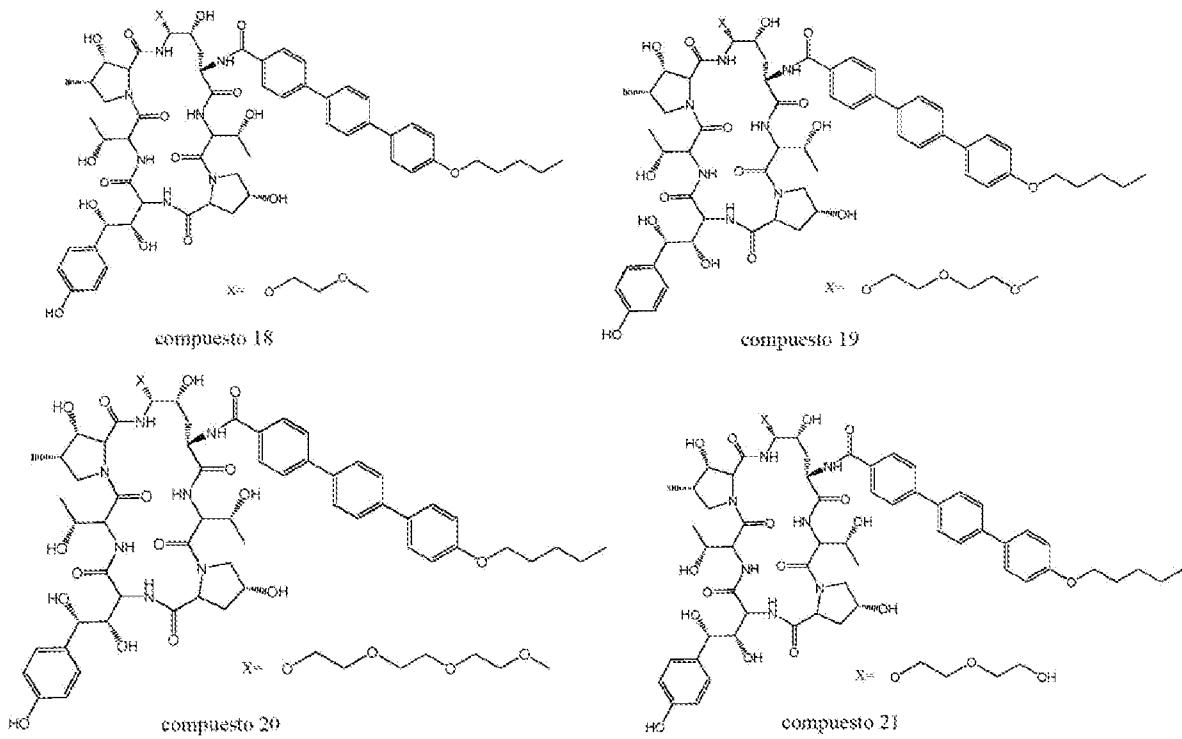


Figura 9

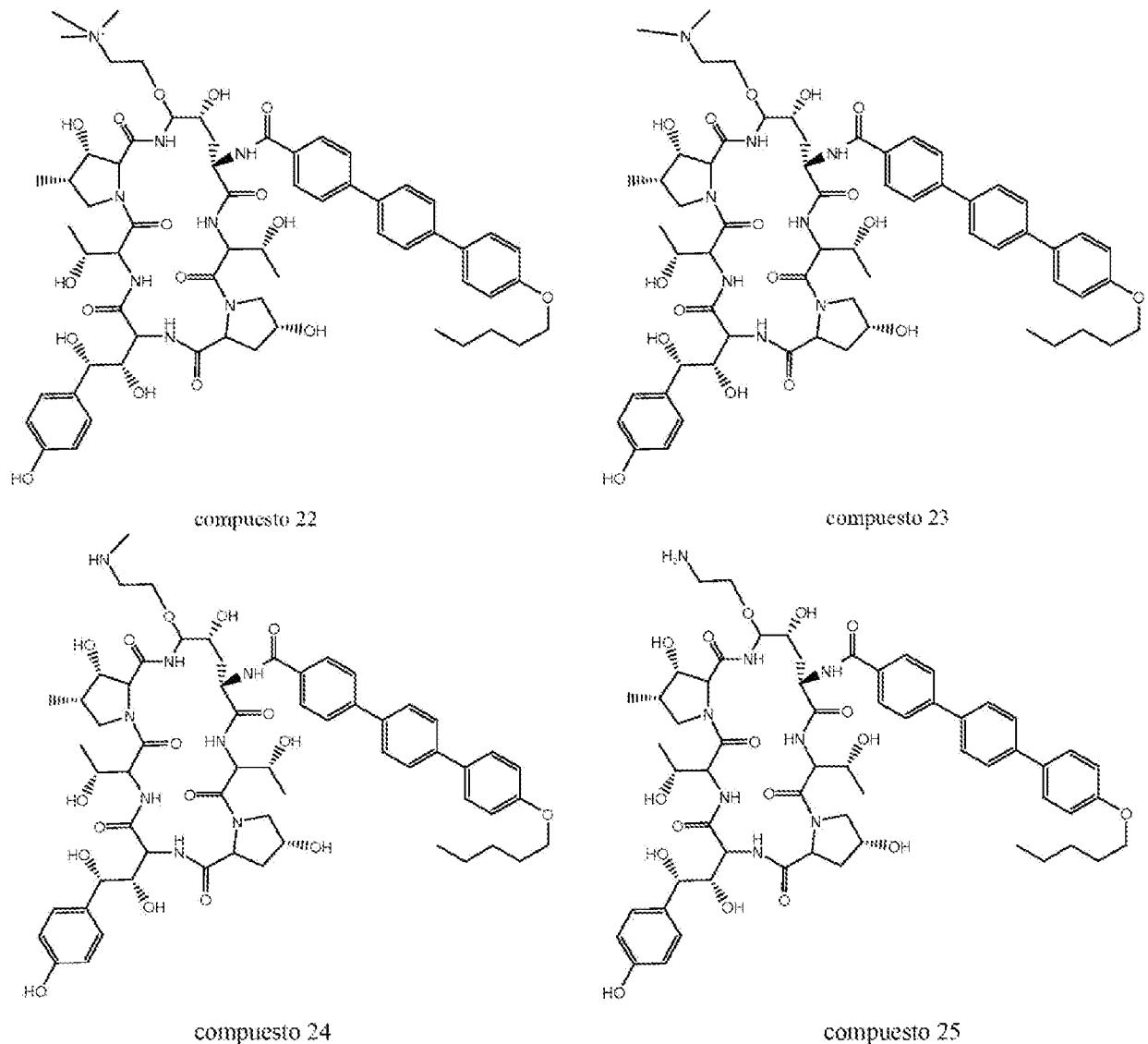
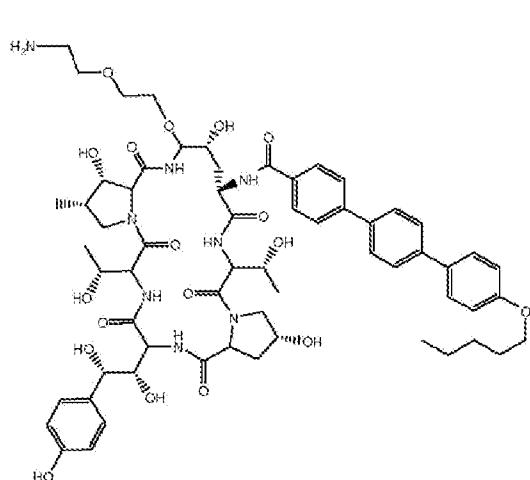
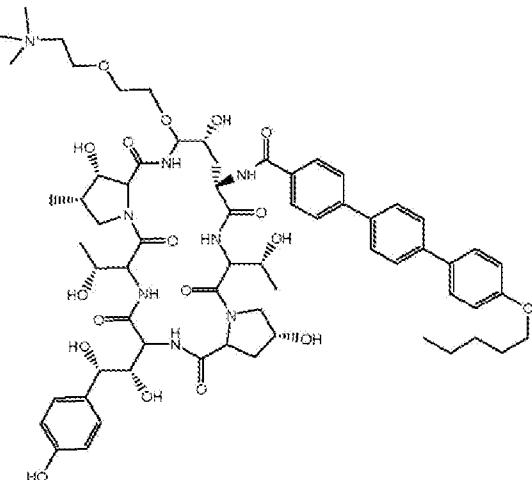


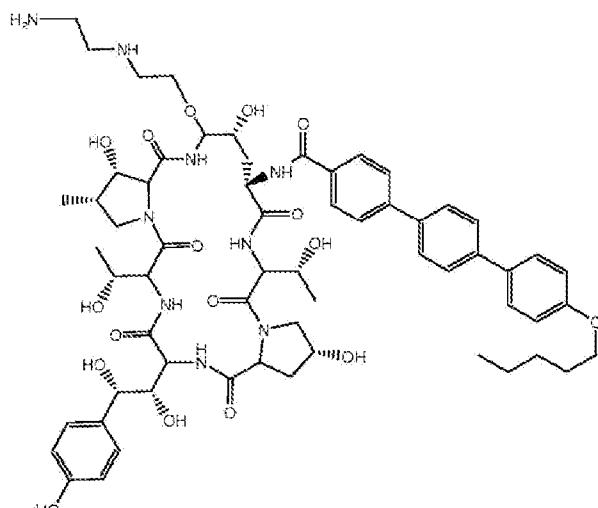
Figura 10



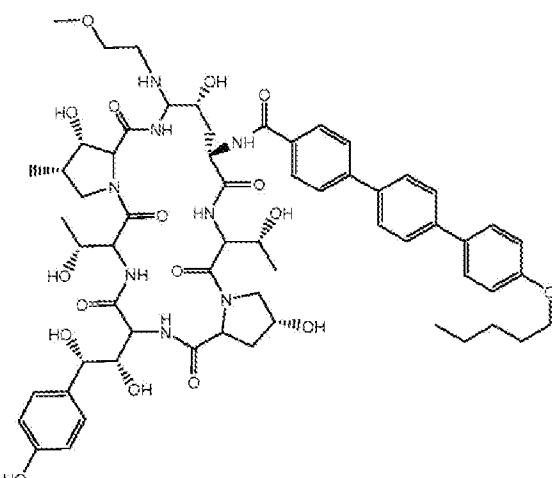
compuesto 26



compuesto 27

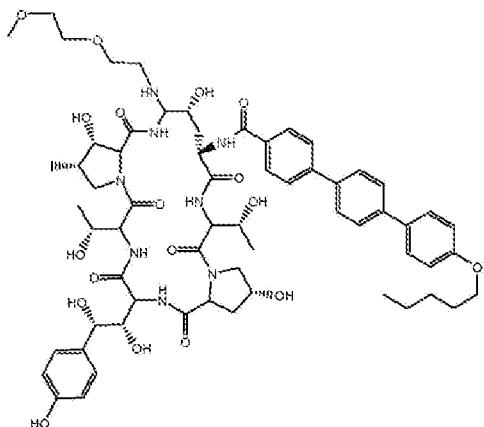


compuesto 28

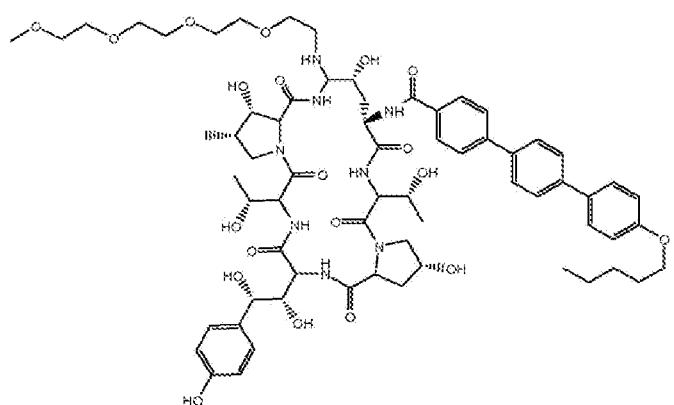


compuesto 29

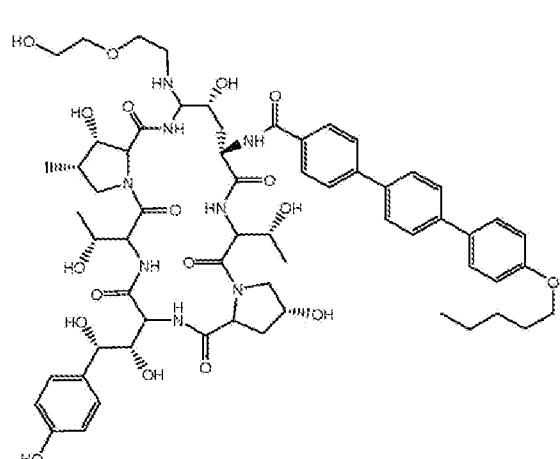
Figura 11



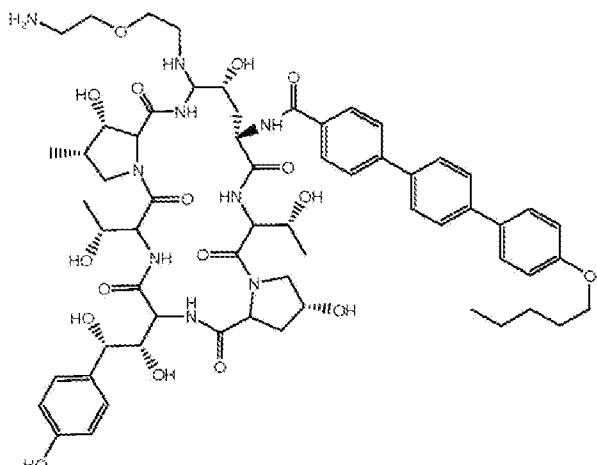
compuesto 30



compuesto 31

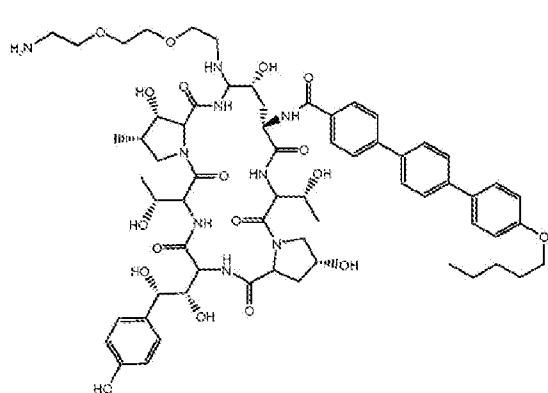


compuesto 32

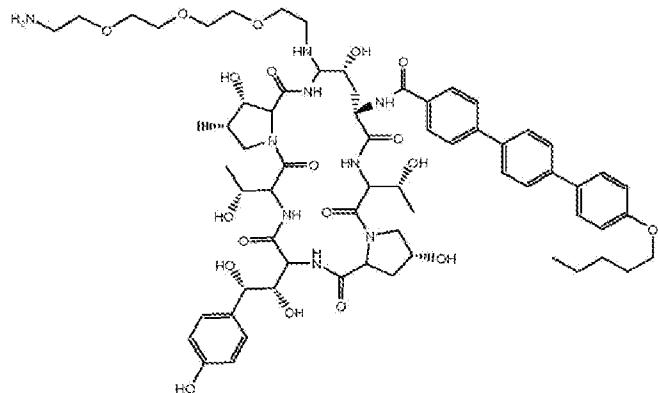


compuesto 33

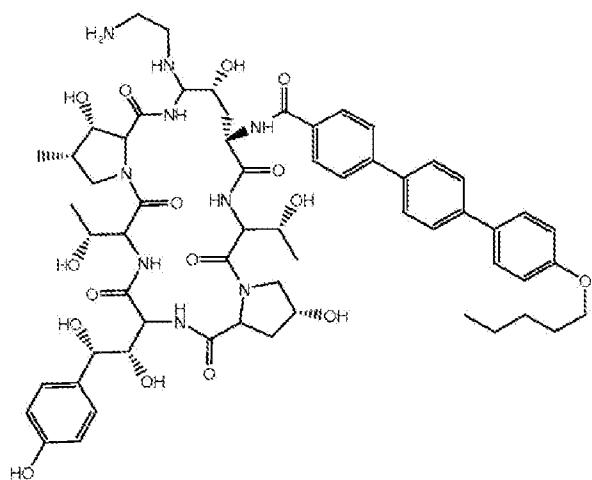
Figura 12



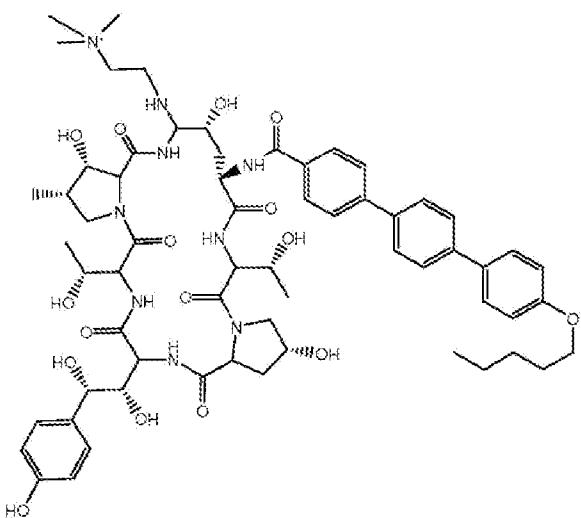
compuesto 34



compuesto 35

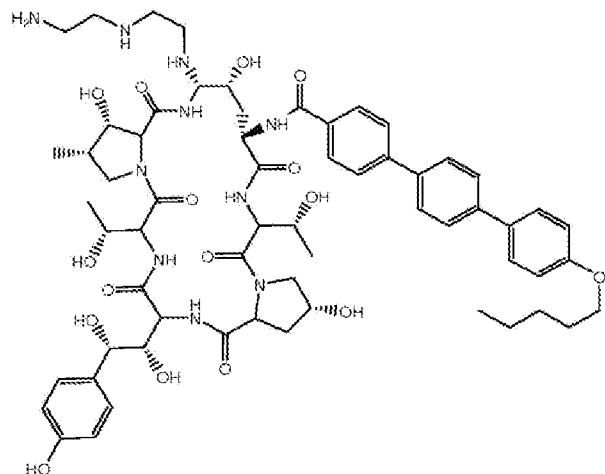


compuesto 36

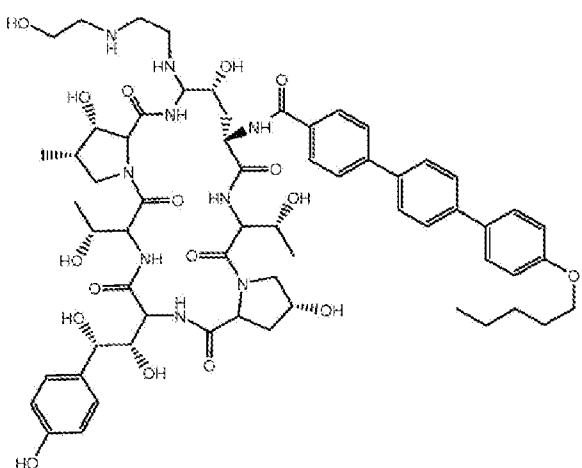


compuesto 37

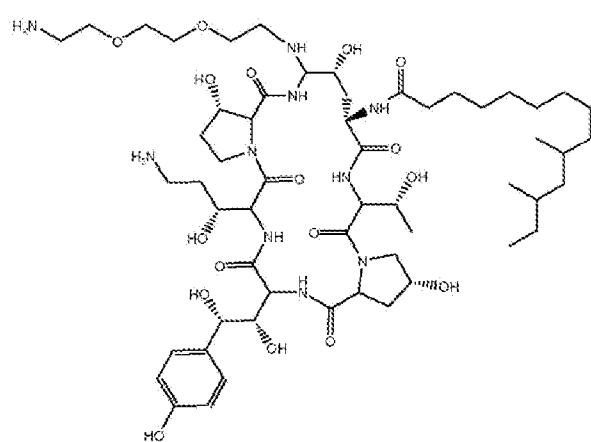
Figura 13



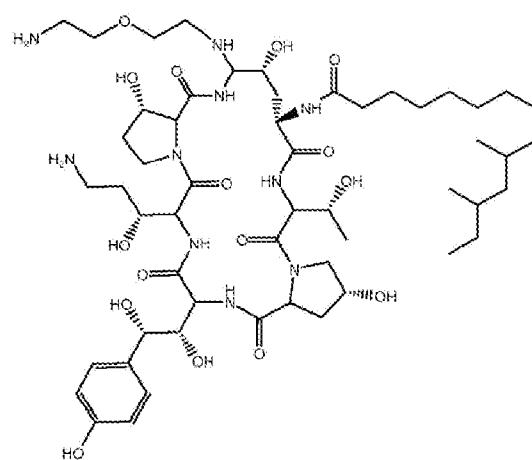
compuesto 38



compuesto 39



compuesto 40



compuesto 41

Figura 14

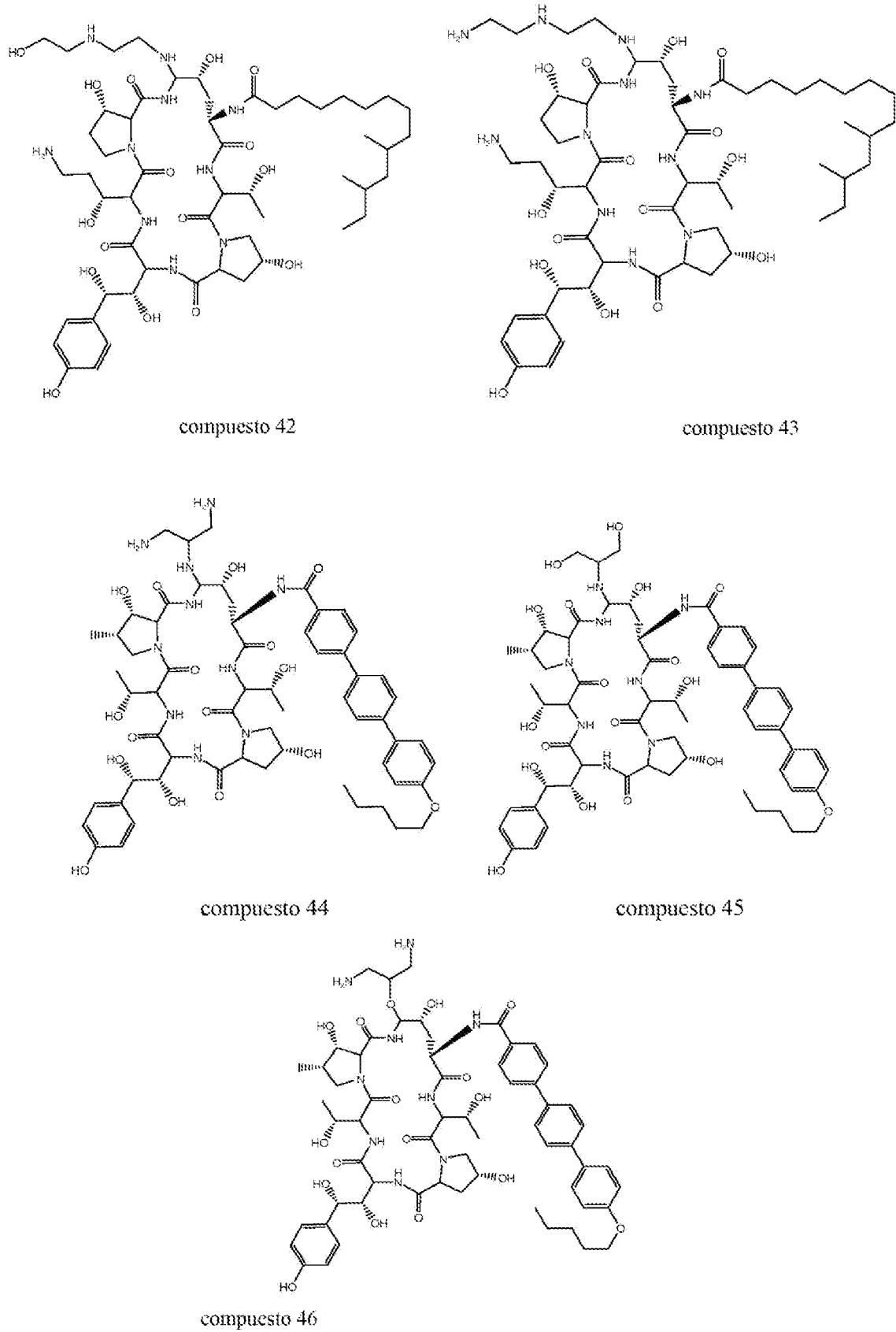


Figura 15

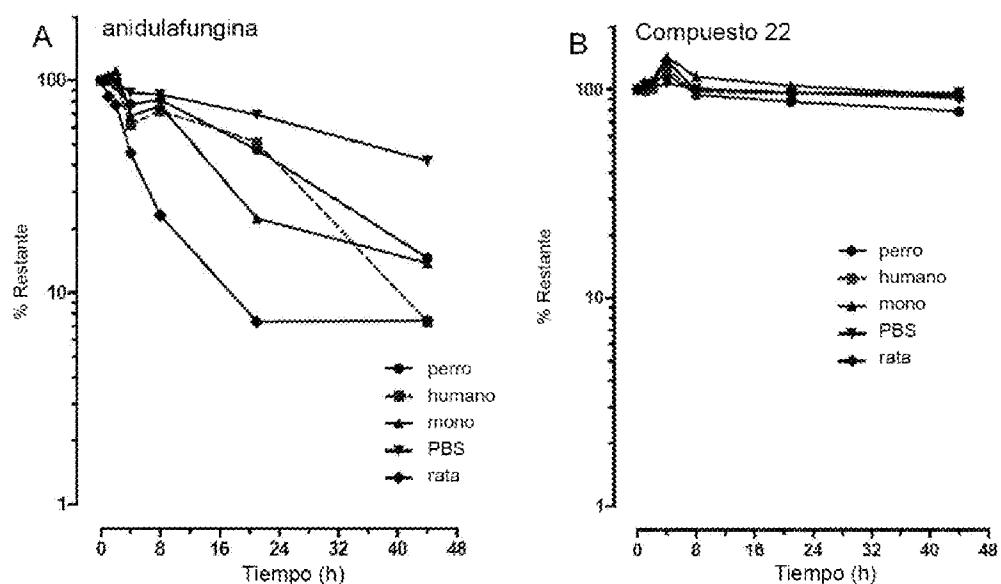


Figura 16

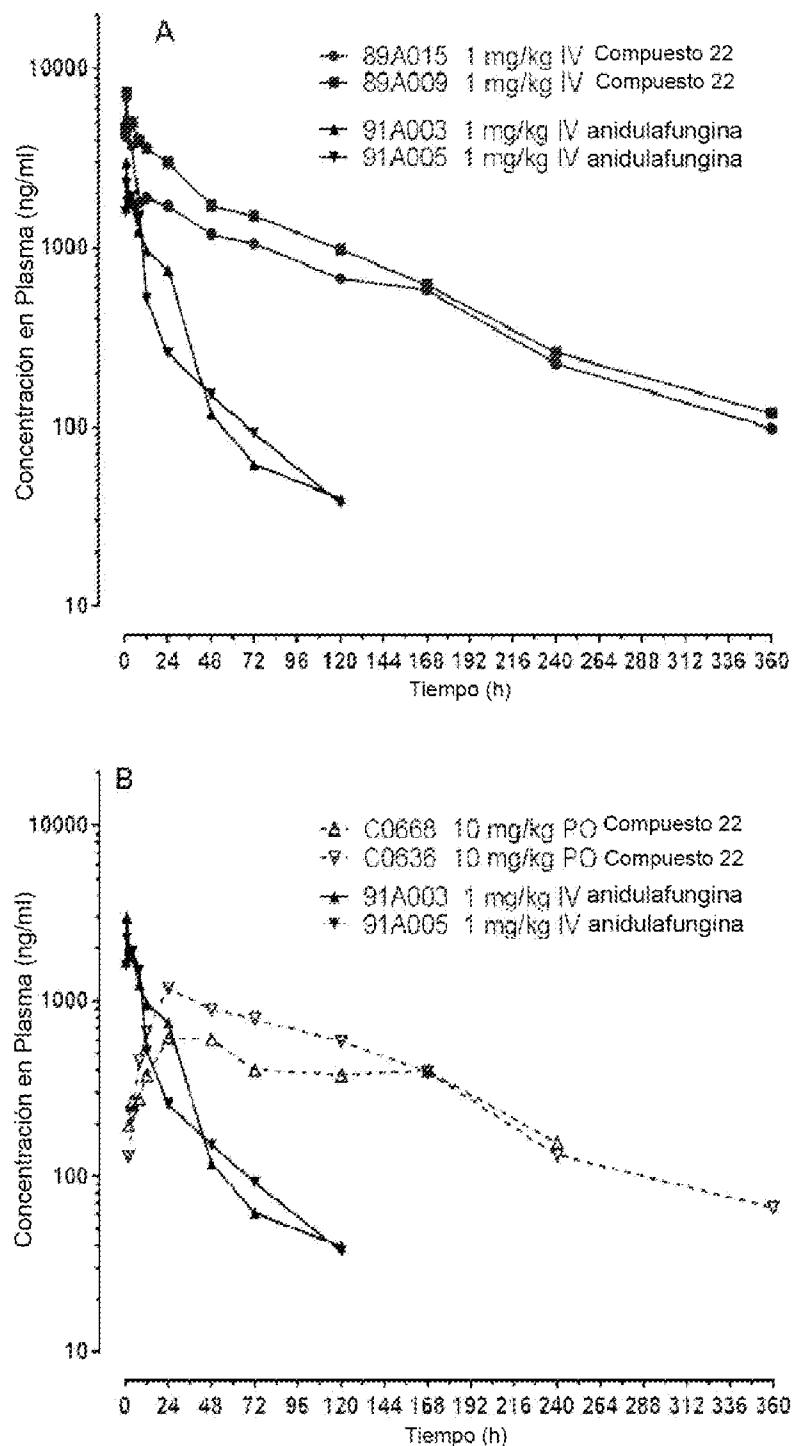


Figura 17

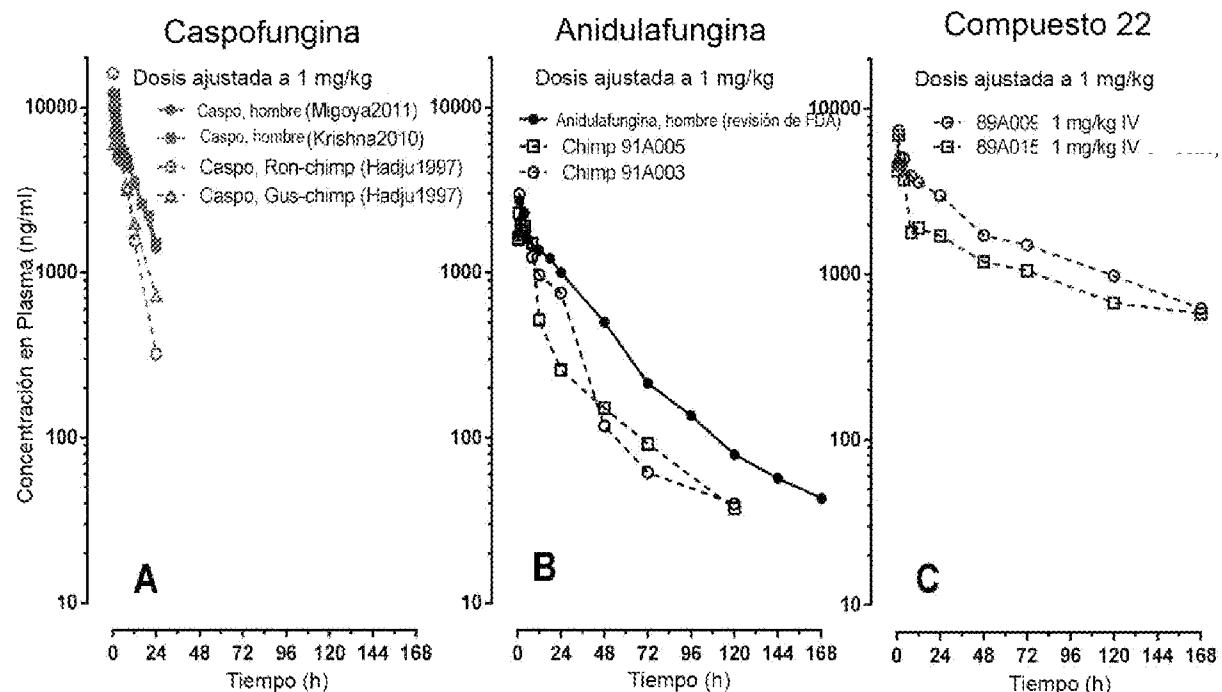


Figura 18

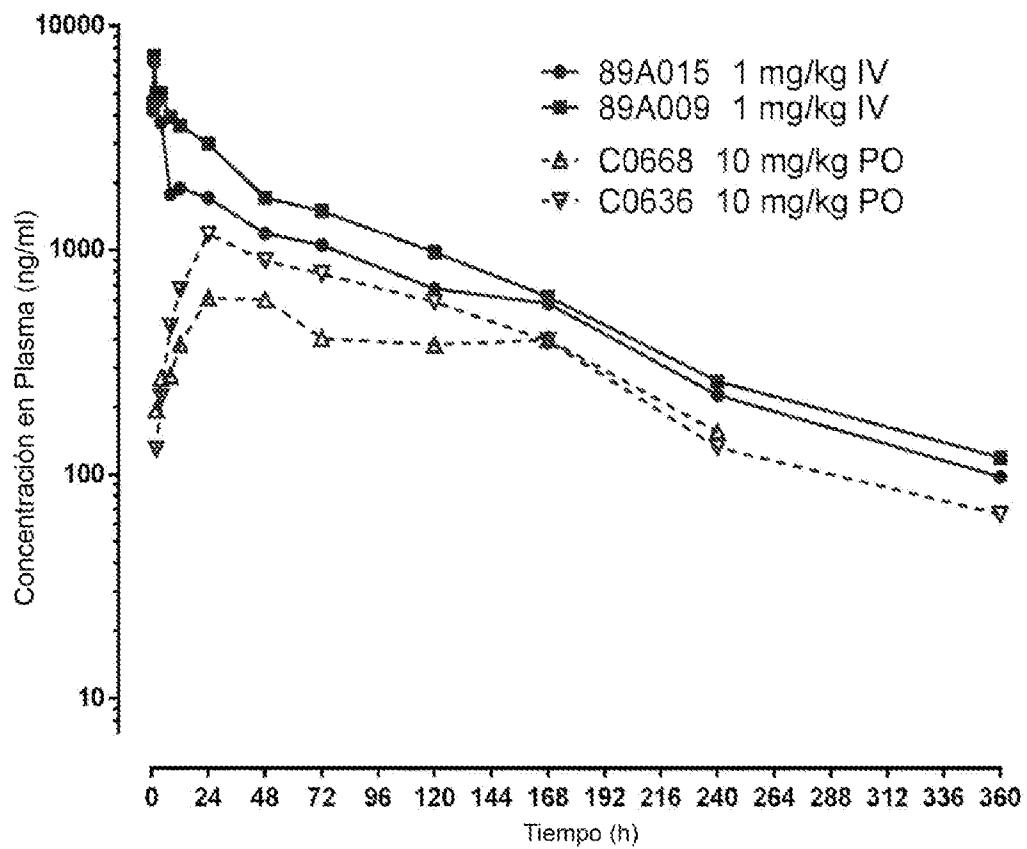


Figura 19

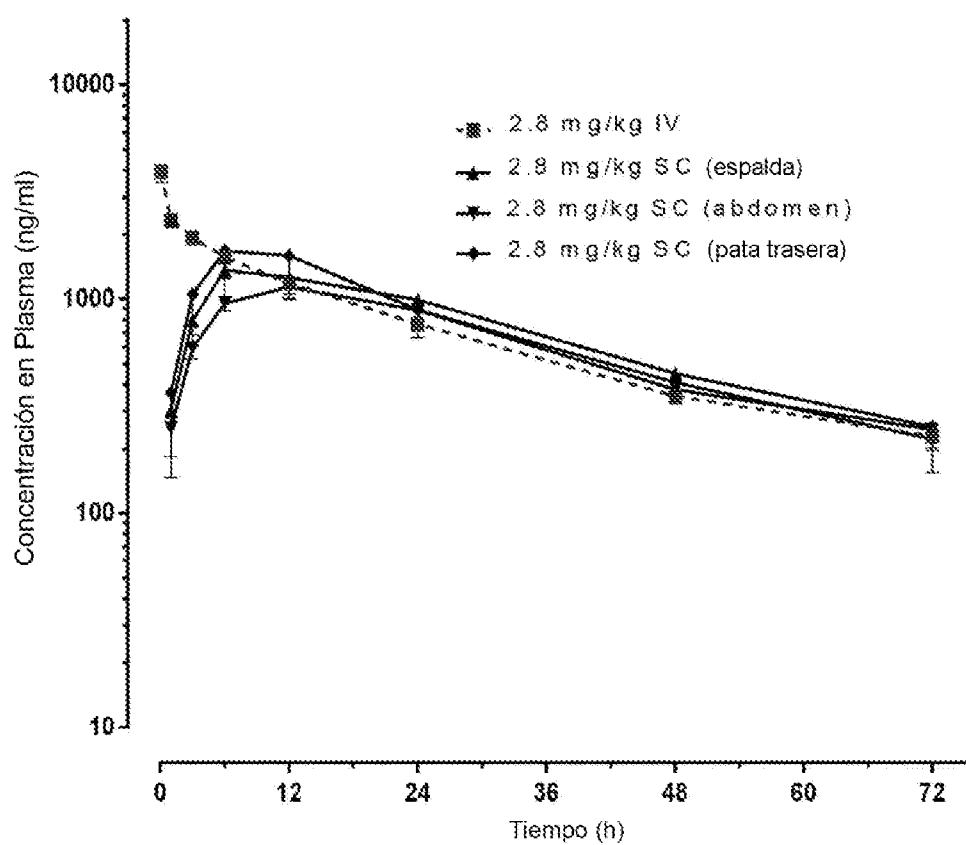


Figura 20

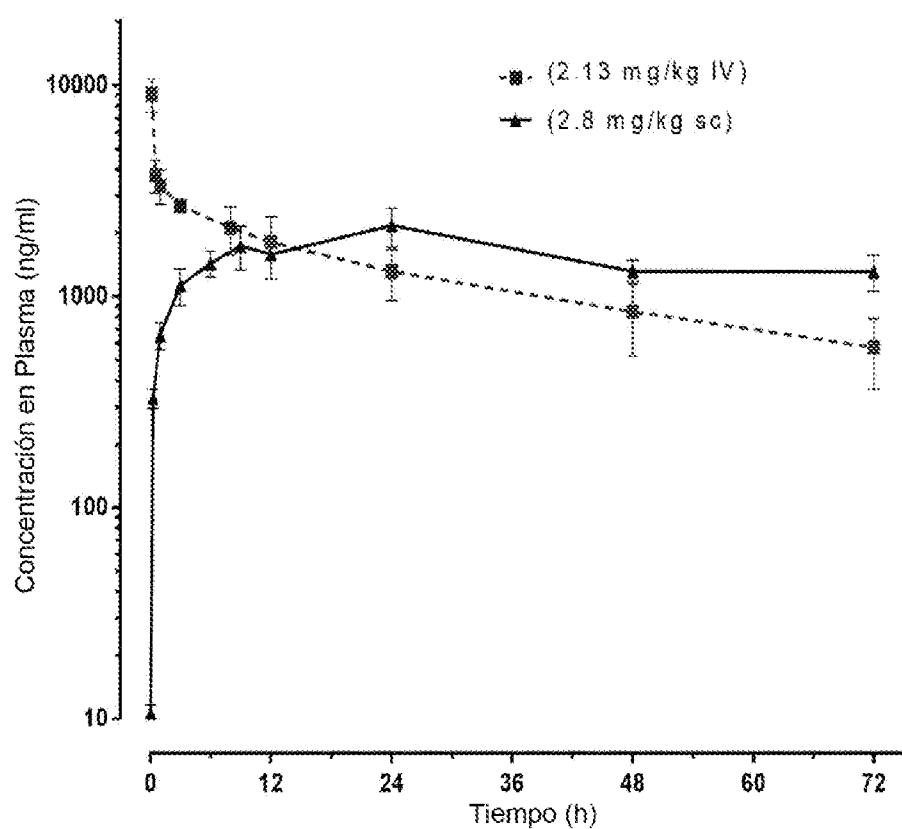


Figura 21

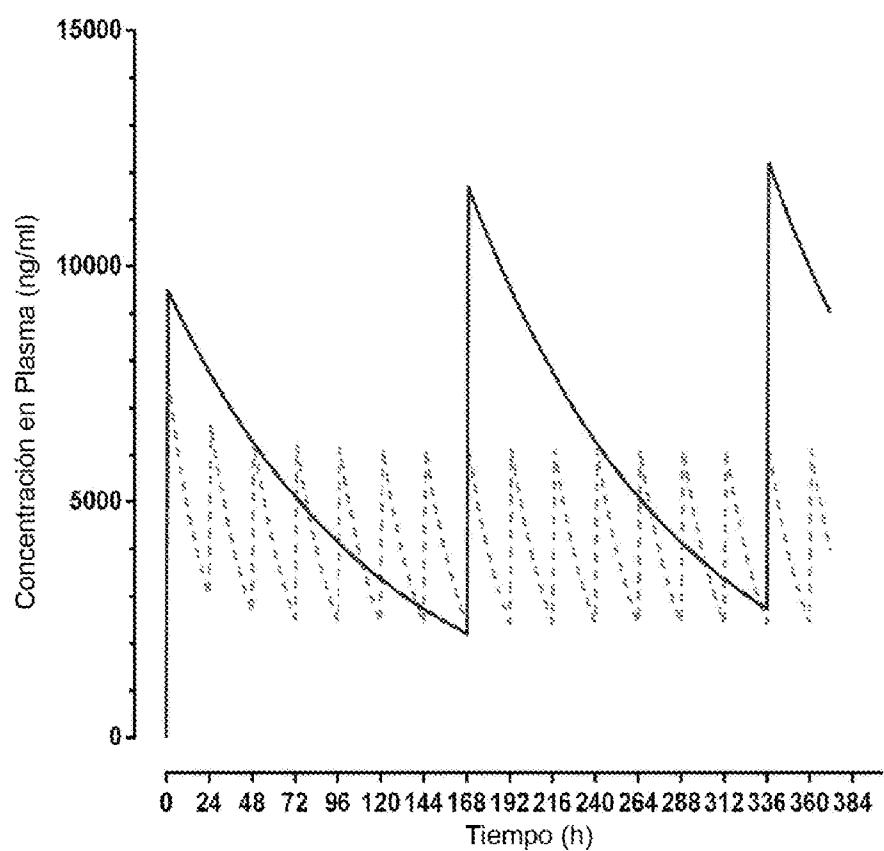


Figura 22

