(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 580 480**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/4178 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)
C07D 409/06 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.09.2012** **E 12836654 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.04.2016** **EP 2762139**

(54) Título: **Agente antifúngico**

(30) Prioridad:

26.09.2011 JP 2011209903

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.08.2016

(73) Titular/es:

NIHON NOHYAKU CO., LTD. (100.0%)
19-8, Kyobashi 1-chome
Chuo-ku, Tokyo 104-8386, JP

(72) Inventor/es:

KOGA, HIROYASU;
NANJOH, YASUKO y
TSUBOI, RYOJI

(74) Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 580 480 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

Agente antifúngico

Campo de la técnica

La presente invención se refiere a un agente antifúngico contra el género *Scytalidium*, en particular un agente antifúngico que tiene un efecto de profilaxis, tratamiento, curación, alivio de los síntomas, prevención de la recurrencia y similares contra la micosis (particularmente la micosis superficial) causada por dicho hongo patógeno, que contiene luliconazol o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable y/o lanoconazol o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable como ingrediente (o ingredientes) activo.

Antecedentes de la técnica

La micosis superficial se define como una enfermedad en la que el patógeno se localiza en un tejido queratinizado tal como la epidermis, el pelo, las uñas y similares, y un área de mucosa adyacente a la piel, tal como la cavidad bucal, la vagina y similares, y es una enfermedad desarrollada muy frecuentemente. Como agentes antifúngicos utilizados convencionalmente para el tratamiento de la micosis se conocen los agentes antifúngicos de azol (luliconazol, lanoconazol, bifonazol, ketoconazol, miconazol, itraconazol, clotrimazol, neticonazol, oxiconazol, tioconazol, croconazol, omoconazol, sulconazol y sales de los mismos, etc.); los agentes antifúngicos de bencilamina (butenafina y una sal de la misma, etc.); los agentes antifúngicos de alilamina (terbinafina y una sal de la misma, etc.); los agentes antifúngicos de morfolina (amorolfina y una sal de la misma, etc.); los agentes antifúngicos de ácido tiocarbámico (liranaftato, tolnaftato, tolciclato, etc.); y los antibióticos (nistatina, tricomicina, variotina, sicanina, pirrolnitrina, anfotericina, etc.) y similares. Aunque la especie y la sensibilidad a los fármacos del hongo patógeno que será la diana de estos agentes antifúngicos varía dependiendo de cada agente antifúngico, el hongo patógeno incluye el género *Candida*, el género *Cryptococcus*, el género *Aspergillus*, el género *Trichophyton*, el género *Malassezia*, el género *Coccidioides* y similares (véase el documento 1 no patente).

Sin embargo, recientemente se ha informado de micosis superficial intratable en cada país del sudeste de Asia (en particular, Tailandia), América del Norte y Europa (véanse los documentos 2, 6, 7, 9, 10 y 11 no patente). Además, se ha informado en la Sociedad Internacional de Micología Humana y Animal (ISHAM-2009) que dicho hongo patógeno es un derivado de un hongo del género *Scytalidium* (*Scytalidium dimidiatum*, etc.) (véanse los documentos 3 y 8 no patente). Además, se ha informado que fármacos disponibles comercialmente que incluyen un agente antifúngico de azol muestran una baja actividad contra el hongo del género *Scytalidium* (*Scytalidium dimidiatum*, etc.) (véanse los documentos 4 o 5 no patente), y se ha indicado el riesgo de que fracase un tratamiento eficaz cuando aparezca pandemia en Japón o en el mundo (véase el documento 3 no patente).

Lista de documentos

(documentos no patente)

Documento 1 no patente: Byougensinkin to Sinkinshou (Pathogenic Fungus and Mycosis), 4ª Edición Revisada, NANZANDO Co., Ltd.

Documento 2 no patente: JAPAN JOURNAL MEDICINAL MYCOLOGY, Vol. 46, 81-86, 2005.

Documento 3 no patente: THE 17TH CONGRESS OF THE INTERNATIONAL SOCIETY FOR HUMAN AND ANIMAL MYCOLOGY 2009 PROGRAM AND ABSTRACT BOOK CL-08-3.

Documento 4 no patente: JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY (2008) 61, 835-837.

Documento 5 no patente: Biology of Dermatophytes and other Keratinophilic Fungi (Revista Iberoamericana de Micoloia, Bilbao, 2000, 142-147).

Documento 6 no patente: Journal of the American Academy of Dermatogy (1987) 16, 1111-1115.

Documento 7 no patente: Arch. Dermatol., Vol. 127, Julio, 1991,1041-1044.

Documento 8 no patente: Journal of Clinical Microbiology, Agosto 2004, 3789-3794.

Documento 9 no patente: Mycoses, 32 (8) 609-619, 1989.

Documento 10 no patente: Journal of Medical and Veterinary Mycology (1986) 24, 219-230.

Documento 11 no patente: Journal of Medical and Veterinary Mycology (1984) 22, 243-245.

Compendio de la invención

Problemas que serán resueltos por la invención

El problema de la presente invención es encontrar una sustancia que muestre una fuerte actividad antifúngica contra un hongo del género *Scytalidium* (*Scytalidium dimidiatum*, etc.), y proporcione un agente antifúngico eficaz incluso en micosis superficial intratable causada por el hongo patógeno del género *Scytalidium*.

Medios para resolver la invención

A la vista de los informes anteriormente mencionados de la Sociedad Internacional de Micología Humana y Animal y similares, los autores de la presente invención han realizado estudios intensivos de un medicamento eficaz para un hongo del género *Scytalidium* (*Scytalidium dimidiatum*, etc.), que es el patógeno de la micosis superficial intratable, y sorprendentemente encontraron que luliconazol y lanoconazol, de entre los agentes antifúngicos de azol considerados por permitir un bajo efecto, tienen una muy fuerte actividad antifúngica contra un hongo del género *Scytalidium*, y que son extremadamente muy eficaces como agentes terapéuticos para la micosis superficial causada por un hongo del género *Scytalidium*, que dio como resultado la conclusión de la presente invención.

En consecuencia, la presente invención se refiere a

[1] un agente antifúngico que comprende luliconazol o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable y/o lanoconazol o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de la micosis causada por un hongo del género Scytalidium como hongo patógeno;

[2] el agente antifúngico para uso según el [1] antes mencionado, en el que la micosis se selecciona de micosis superficial, micosis subcutánea, micosis profunda, micetoma y fungemia;

[3] el agente antifúngico para uso según el [2] antes mencionado, en el que la micosis es micosis superficial;

[4] el agente antifúngico para uso según el [3] antes mencionado, en el que la micosis superficial es una micosis desarrollada por infección, con el patógeno, de la piel de la pierna, cuerpo y/o cabeza, uña, ojo, oído, cavidad bucal, cavidad nasal, órgano respiratorio, tracto urinario y/o vagina;

[5] el agente antifúngico para uso según cualquiera de los [1] a [4] antes mencionados, en el que el hongo del género Scytalidium es Scytalidium dimidiatum y/o Scytalidium hyalinum;

[6] un agente antifúngico para uso según el [1] antes mencionado, en el tratamiento de micosis compleja causada por

(1) un hongo del género Scytalidium y

(2) uno o más hongos seleccionado del grupo que consiste en un hongo del género Candida, un hongo del género Cryptococcus, un hongo del género Aspergillus, un hongo del género Trichophyton, un hongo del género Malassezia, un hongo del género Coccidioides, un hongo de la Zygomycota, un hongo del género Trichosporon, un hongo del género Microsporon, un hongo del género Scopulariopsis, un hongo del género Fusarium, un hongo del género Alternaria, y un hongo del género Acremonium

como hongos patógenos;

[7] el agente antifúngico para uso según el [6] antes mencionado, en donde la micosis compleja se selecciona de micosis superficial, micosis subcutánea, micosis profunda, micetoma y fungemia;

[8] el agente antifúngico para uso según el [7] antes mencionado, en el que la micosis compleja es micosis superficial;

[9] el agente antifúngico para uso según el [8] antes mencionado, en donde la micosis superficial es una micosis desarrollada por infección, con el patógeno, de la piel de la pierna, cuerpo y/o cabeza, uña, ojo, oído, cavidad bucal, cavidad nasal, órgano respiratorio, tracto urinario y/o vagina.

Efecto de la invención

El agente antifúngico de la presente invención se caracteriza por que tiene un alto efecto antifúngico contra un hongo del género *Scytalidium* (*Scytalidium dimidiatum*, etc.), y proporciona un alto efecto de tratamiento sobre la micosis causada por el hongo patógeno del género *Scytalidium*, en particular la micosis superficial. Además, el agente antifúngico de la presente invención causa, de forma característica, baja irritación a la piel inflamada y se aplica fácilmente.

Descripción de las realizaciones

Aunque el ingrediente activo utilizado para el agente antifúngico de la presente invención es luliconazol; (-)-(E)-[(4R)-(2,4-diclorofenil)-1,3-ditioran-2-iliden](1H-imidazol-1-il)acetonitrilo (véase el documento JP-A-H09-100279), y/o lanoconazol; [4-(2-clorofenil)-1,3-ditioran-2-iliden](1H-imidazol-1-il)acetonitrilo (véase el documento JP-B-H03-24448), pueden estar en forma de sal. La sal es preferiblemente una sal farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de la sal farmacéuticamente aceptable incluyen sales con ácido inorgánico tal como ácido hidroclórico, ácido hidrobrómico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares, sales con ácido orgánico tal como ácido acético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, tartárico ácido, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

Cada luliconazol y lanoconazol se pueden utilizar por separado o se pueden utilizar en una mezcla. La relación de mezcla cuando se utilizan en una mezcla no está particularmente limitada y puede ser una relación opcional. La cantidad del ingrediente activo que se mezcle es 0,05 % en masa a 5 % en masa de la cantidad total del agente antifúngico. Además, luliconazol y lanoconazol están, de forma característica, exentos de irritación de la piel, causan baja irritación a la piel inflamada y se aplican fácilmente.

El agente antifúngico de la presente invención puede contener además agentes antifúngicos distintos de luliconazol y lanoconazol. Ejemplos de otro agente antifúngico incluyen agentes antifúngicos de azol tales como bifonazol, ketoconazol, miconazol, itraconazol, clotrimazol, neticonazol, oxiconazol, tioconazol, croconazol, omoconazol, sulconazol y sales de los mismos, y similares; agentes antifúngicos bencilamina tal como butenafina y una sal del mismo, y similares; agentes antifúngicos alilamina tales como la terbinafina y una sal del mismo, y similares; agentes antifúngicos morfolina tales como amorolfina y una sal del mismo, y similares; agentes antifúngicos de ácido tiocarbámico como liranaftato, tolnaftato y tolciclato, y similares; antibióticos tales como la nistatina, tricomicina, variotina, sicanina, pirrolnitrina, anfotericina, etc., y similares.

La cantidad de otro agente antifúngico que se añada no se limita particularmente, y puede añadirse a luliconazol y/o lanoconazol en cualquier relación.

La micosis que será la diana de uso del agente antifúngico de la presente invención no se limita particularmente siempre y cuando el patógeno de la misma sea un hongo del género *Scytalidium*. Ejemplos de las mismas incluyen micosis superficial, micosis subcutánea, micosis profunda, micetoma y fungemia, preferiblemente la micosis superficial causada por un hongo del género *Scytalidium* como patógeno. La micosis superficial es específicamente un estado de enfermedad en donde la piel de la pierna, cuerpo y/o cabeza, uña, ojo, oído, cavidad bucal, cavidad nasal, órgano respiratorio, tracto urinario y/o vagina, y similares se infectan con un hongo como patógeno, y en la parte afectada se desarrollan inflamación y similares.

Aunque el hongo del género *Scytalidium* que será el patógeno no se limita particularmente ejemplos específicos de los mismos incluyen *Scytalidium dimidiatum*, *Scytalidium hyalinum*, *Scytalidium lignicola* y similares. Particularmente importante como hongo patógeno es *Scytalidium dimidiatum* y *Scytalidium hyalinum*. El *Scytalidium dimidiatum* también se llama *Neoscytalidium dimidiatum* o *Hendersonula toruloidea*.

Además, la micosis que será la diana de aplicación del agente antifúngico de la presente invención incluye también micosis compleja que muestra infección compleja con un hongo distinto del género *Scytalidium*, por ejemplo, uno o más hongos seleccionados del grupo que consiste en un hongo del género *Candida*, un hongo del género *Cryptococcus*, un hongo del género *Aspergillus*, un hongo del género *Trichophyton*, un hongo del género *Malassezia*, un hongo del género *Coccidioides*, un hongo de la Zygomycota, un hongo del género *Trichosporon*, un hongo del género *Microsporon*, un hongo del género *Scopulariopsis*, un hongo del género *Fusarium*, un hongo del género *Alternaria*, un hongo del género *Acremonium* y similares como patógeno (o patógenos), además del hongo antes mencionado del género *Scytalidium*. En particular, el agente también muestra el efecto de la micosis superficial compleja.

La actividad antifúngica de luliconazol y lanoconazol contra un hongo del género *Candida*, un hongo del género *Cryptococcus*, un hongo del género *Aspergillus*, un hongo del género *Trichophyton*, un hongo del género *Malassezia*, un hongo del género *Coccidioides*, un hongo de la Zygomycota, un hongo del género *Trichosporon*, un hongo del género *Microsporon*, un hongo del género *Scopulariopsis*, un hongo del género *Fusarium*, un hongo del género *Alternaria*, y un hongo del género *Acremonium* se describe en, por ejemplo, Journal of Infection and Chemotherapy, 2004, 10(4), 216-216, The Japanese Journal of Antibiotics, 1995, 48 (1), 146-149, Japanese Journal of Medical Mycology, 2006, 47, 299-304, The Japanese Journal of Antibiotics, 1995, 48(1), 140-145, Japanese Journal of Medical Mycology, 1992, 3, 217-220, International Journal of Antimicrobial Agents, 2003, 21(3), 234-238, y similares.

El agente antifúngico de la presente invención se puede administrar a un sujeto en tratamiento, por ejemplo, mamíferos (p. ej., humano, ratón, rata, hámster, conejo, gato, perro, bovino, oveja, mono, etc.) en cualquier vía de administraciones oral y parenteral (p. ej., inyección intravenosa, inyección muscular, administración subcutánea, administración rectal y administración transdérmica), preferiblemente la administración transdérmica. De forma particularmente preferible, el agente antifúngico de la presente invención se aplica a una parte afectada de la piel de

un sujeto en tratamiento afectado con micosis superficial. En caso necesario, puede cubrirse además con un vendaje, película y similar. La dosis puede ser cualquiera siempre que sea una cantidad que permita la aplicación uniforme de un agente terapéutico en la micosis superficial, que contenga una concentración predeterminada del ingrediente activo, hasta una parte afectada de la piel.

Cuando el agente antifúngico de la presente invención se administra por vía transdérmica, una base oleosa, un emulsionante y un estabilizador de emulsión, agente solubilizante, componente en polvo, componente polímero, mejorador de la adherencia, formador de película, ajustador del pH, antioxidante, antiséptico, conservante, agente para mantener la forma, agente hidratante, protector de la piel, algefaciente, sabor, colorante, agente quelante, lubricante, agente suavizante del estrato córneo, activador de la circulación sanguínea, astringente, activador de la reparación de tejidos, antitranspirante, componente del extracto de plantas, componente de extracción de animales y similares se pueden añadir como necesarios además de los ingredientes activos antes mencionados.

Ejemplos de la base oleosa incluyen alcoholes superiores tales como alcohol oleílico, alcohol estearílico, alcohol cetoestearílico, cetanol, alcohol bencílico y similares, ésteres de ácidos grasos, tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, adipato de diisopropilo, sebacato de dietilo, miristato de isopropilo, oleato de octildodecilo, miristato de octildodecilo, miristato de isoestearilo, lanolina y similares, triglicéridos de cadena media tal como grasa de vaca, aceite de oliva y similares, ácido graso tal como escualeno, escualano y similares, aceite de jojoba, cetaceum, vaselina blanca, parafina líquida, cera microcristalina, terpenos tales como 1-mentol, d-alcanfor, cineol, geraniol, limoneno, pulegona, timol, afidicolina, forskolina, ácido fitánico, fitol y similares, carboxilatos de terpenoides tales como lactato de mentilo y similares, crotamiton, éteres tales como éter dietílico, éter isopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, 2-metoxietanol, 1,2-dimetoxietano, etc., y similares.

Ejemplos del emulsionante incluyen aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno, monoestearato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, monoestearato de glicerilo, monolaurato de sorbitán, copolímero de bloques de polioxietileno-polioxipropileno, polisorbatos (los polisorbatos son polioxietilensorbitán de ácido graso diferentes en el tipo de ácido graso, y los ejemplos incluyen polisorbato 60 (nombre asociado: monoestearato de polioxietilensorbitán (20 O.E.)), polisorbato 40, Tween 40, monopalmitato de polioxietilensorbitán y similares), laurilsulfato sódico, ésteres de sacarosa de ácido graso, lecitina y similares.

Ejemplos del agente solubilizante incluyen componentes solubles en agua capaces de disolver componentes poco solubles en agua. Ejemplos del componente incluyen alcoholes polivalentes tales como propilenglicol, 1,3-butilenglicol, glicerol y similares, cetonas de bajo peso molecular tales como metiletilcetona, ciclohexanona y similares, macrogoles y similares.

Ejemplos del estabilizador de la emulsión incluyen alcoholes superiores tales como alcohol cetoestearílico y similares, polímero de ácido acrílico, polímero de carboxivinilo, polisacáridos tales como goma de xantano, etc., y similares, que tienen un efecto espesante, un efecto de formación de película, un efecto de mejora de la adherencia y otros efectos.

Ejemplos de los componentes en polvo orgánicos e inorgánicos incluyen óxido de zinc, óxido de titanio, estearato de magnesio, talco, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, anhídrido silícico, hidruro silícico, silicato de magnesio, caolín, AEROSIL, arcilla ácida, mica, almidón de maíz, metasilicato de aluminio y similares.

Ejemplos del componente polímero incluyen polímero de ácido acrílico, polímero de carboxivinilo, polisacáridos tales como goma de xantano y similares, polipéptidos y similares.

Ejemplos del mejorador de la adherencia incluyen alcoholes superiores tales como alcohol cetoestearílico y similares, polímero de ácido, acrílico, polímero de carboxivinilo, polisacáridos tales como goma de xantano y similares, polipéptidos y similares.

Ejemplos del agente formador de película incluyen alcoholes superiores tales como alcohol cetoestearílico y similares, polímero de ácido acrílico, polímero de carboxivinilo, polisacáridos tales como goma de xantano y similares, polipéptidos, colodión, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, celulosas tales como nitrocelulosa, etc., y similares.

Ejemplos del ajustador de pH incluyen ácidos orgánicos tales como ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido esteárico, ácido palmítico, ácido oleico y similares, sales de ácidos orgánicos tales como pirofosfato sódico y similares, bases inorgánicas tales como hidróxido sódico y similares, aminas orgánicas tales como diisopropanolamina, trietanolamina, etc., y similares.

Ejemplos del antioxidante incluyen dibutilhidroxitolueno (BHT), butilhidroxianisol (BHA), α-tocoferol, ácido eritórbico, pirosulfito sódico, ascorbato sódico y similares. Ejemplos del estabilizador incluyen AEDT-2Na y similares.

Ejemplos del antiséptico o conservante incluyen parabenos, tales como metilparabeno y similares, alcohol bencílico, deshidroacetato sódico, ácido sórbico y similares.

Ejemplos del agente para mantener la forma incluyen éster de sacarosa dextrina derivado de las plantas y similares.

Ejemplos del agente hidratante incluyen sacáridos tales como hialuronato sódico, condroitinsulfato sódico, glicosiltrehalosa, xilitol, sorbitol y similares, proteínas y aminoácidos tales como colágeno, arginina, seda hidrolizada, sericina y similares, lactato sódico, los componentes de extracción de las plantas mencionados a continuación y similares.

Ejemplos de protector de la piel incluyen derivados de vitaminas tales como riboflavinfosfato sódico, ascorbilfosfato de magnesio, cianocobalamina y similares, polifenoles tales como glucosilrutina y similares, hidroxiprolina o derivados de la misma tales como hidroxiprolina, hidroxiprolina de dipalmitoílo y similares, ceramida, ácido aminocaproico, derivados de siloxano, tales como estearoximetilpolisiloxano, trimetilsiloxisilicato y similares, glicolípidos, tales como cerebrósidos, etc., y similares.

Ejemplos de algefaciente incluyen menta (1-mentol), alcanfor, etanol, aceite de eucalipto y similares. El colorante no está particularmente limitado y pueden mencionarse, por ejemplo, Rojo n.º 202, óxido de hierro y similares. Ejemplos del agente quelante incluyen AEDT-2Na (edetato), etidronato tetrasódico, trifosfato pentasódico, pentetato pentasódico y similares. Ejemplos del lubricante incluyen sílice, estearato de calcio, estearato de magnesio y similares.

También se pueden añadir agentes suavizantes del estrato córneo tales como urea, ésteres de ácidos orgánicos (ftalato de dietilo, etc.), ácidos orgánicos (ácido láctico, etc.), grasas y aceites (cetaceum, colesterol, etc.) y similares. Ejemplos del activador de la circulación sanguínea incluyen bencilnicotina, heparinoide, ají y similares. Ejemplos del astringente incluyen cloruro de aluminio, aldioxa y similares. Ejemplos del activador de la reparación del tejido incluyen clorohidroxialantoinato de aluminio, cloruro de lisozima y similares. Ejemplos del antitranspirante incluyen sal inorgánica y sal orgánica o complejo y una mezcla de las mismas y similares de aluminio, circonio o zinc tal como sal de aluminio, sal de zirconio y similares (p. ej., haluro de aluminio, haluro de hidroxilaluminio, oxihaluro de circonio, haluro de hidroxizirconio, y una mezcla de los mismos), ácido cítrico, ácido láctico, ácido kójico, mentol y similares.

Ejemplos del componente de extracción de las plantas incluyen extractos de aloe, extracto de raíz de *Scutellaria baicalensis*, extracto de morera, extracto de la hoja de *Prunus persica*, extracto de la hoja de *Gardenia florida*, extracto de *Eleutherococcus*, extracto de corteza de *Phellodendron*, extracto de *Hypericum perforatum*, extracto de pulido de arroz, extracto de té verde, extracto de regaliz, extracto de algas, extracto de clavo, extracto de raíz de Japanese angelica, extracto de ají, aceite de la hoja del romero y similares. Ejemplos del componente de extracto animal, etc., incluyen extracto del gusano de la planta, extracto de jalea real y similares.

Como estos aditivos farmacéuticamente aceptables para productos farmacéuticos o cosméticos, etc., se pueden utilizar los que se utilizan generalmente para las preparaciones.

El agente antifúngico de la presente invención puede formularse utilizando los componentes antes mencionados distintos del ingrediente activo y similares en un fármaco externo tal como crema, líquido, loción, emulsión, tinte, pomada, gel acuoso, gel oleoso, aerosol, polvo, champú, jabón, esmalte para el recubrimiento de las uñas y similares por un método utilizado convencionalmente en el campo de las preparaciones farmacéuticas.

Además, otros agentes anti-inflamatorios y similares se pueden también añadir como un ingrediente activo para suprimir los estados inflamatorios. Ejemplos de tal agente anti-inflamatorio y agente antipruriginoso incluyen sapogeninas tales como crotamiton, glicirricinato, ácido oleanólico y similares, agentes antihistamínicos tales como difenhidramina, clorfeniramina, maleato de clorfeniramina, dimenhidrinato, prometazina y similares, anestésicos tópicos, tales como lidocaína, dibucaína, procaína, aminobenzoato de etilo y una sal de los mismos y similares, alantoína, oxipolietoxidodecano y similares.

Cuando el agente antifúngico de la presente invención se administra por vía oral, se puede preparar en la forma de dosificación adecuada para la administración oral, tal como cápsula, comprimido, gránulo, polvo, píldora, gránulo fino, pastilla y similares. Estas preparaciones se pueden producir por un método convencional mediante el uso de aditivos utilizados generalmente para las preparaciones orales tales como excipiente, diluyente, aglutinante, humectantes, disgregante, tensioactivo, lubricante, agente dispersante, agente tampón, conservante, agentes de solubilización, conservante, sabor, agente calmante, estabilizador y similares. Ejemplos de aditivos utilizables incluyen lactosa, fructosa, glucosa, almidón, gelatina, metilcelulosa, goma arábiga, polietilenglicol, ácido cítrico, sulfito sódico, fosfato sódico, β-ciclodextrina, hidroxipropil-β-ciclodextrina y similares. Aunque la dosis se determinó apropiadamente considerando la utilización, la edad, el sexo y el nivel de los síntomas del sujeto de tratamiento, y similares, en general, es, por ejemplo, aproximadamente 1 a 2.000 mg, preferiblemente de 10 a 1.000 mg, por día para un adulto, que puede ser administrada una vez o en varias porciones al día.

Ejemplos

Aunque las preparaciones específicas y las pruebas de actividad antifúngica del agente antifúngico de la presente Invención se dan como ejemplos a continuación, la presente invención no se limita a ello. La "cantidad (% en masa)" en la presente memoria significa porcentaje en masa respecto de la cantidad total de la composición, a menos que se especifique lo contrario.

Ejemplo 1 de Formulación (Ejemplo de Formulación en crema)

luliconazol	50 g
alcohol cetoestearílico	1.000 g
sebacato de dietilo	600 g
triglicéridos de cadena media	800 g
polisorbato 60	400 g
monoestearato de sorbitán	200 g
metilparabeno	15 g
propilparabeno	5 g
alcohol bencílico	100 g
dibutilhidroxitolueno	2 g
Agua purificada	resto
Total	10.000 g

De los componentes antes mencionados, los componentes de la fase oleosa (luliconazol, alcohol cetoestearílico, sebacato de dietilo, triglicéridos de cadena media, polisorbato 60, monoestearato de sorbitán, propilparabeno, alcohol bencílico y dibutilhidroxitolueno) se mezclaron con calentamiento, se enfriaron, y se añadieron los componentes de la fase acuosa (metilparabeno y agua purificada), con agitación, para producir una crema (10.000 g).

Ejemplo 2 de Formulación (Ejemplo de Formulación líquida)

lanoconazol	100 g
macrogol 400	3.300 g
metiletilcetona	1.000 ml
etanol	4.500 ml
Agua purificada	resto
Total	10.000 ml

Los componentes respectivos antes mencionados se mezclaron y se disolvieron para producir un líquido (10.000 ml).

Prueba 1 de actividad antifúngica

Cepa utilizada

Se utilizó la cepa *Scytalidium dimidiatum* de aislado clínico obtenido por separación e identificación de la uña o del estrato córneo de pacientes con micosis superficial. Los hongos previamente cultivados en un medio de SDA se suspendieron en una solución salina estéril que contiene 0,1 % (peso/vol) de Tween 80 y la suspensión se filtró a través de gasa para recoger artrospora. Esta se suspendió en solución salina estéril que contenía 0,1% (peso/vol) de Tween 80, y se añadió a un medio que contenía 20% de Alamar Blue a 2×10^4 células/ml para dar una solución de inóculo fúngico.

Fármacos utilizados

Luliconazol (LLCZ), lanoconazol (LCZ), bifonazol (BFZ), ketoconazol (KCZ), miconazol (MCZ), clotrimazol (CTZ), itraconazol (ITZ), voriconazol (VCZ), fluconazol (FCZ), terbinafina (TBF), amorolfina (AMO) y anfotericina B (AMPB).

Cada fármaco se utilizó después de disolver en DMSO (dimetilsulfóxido).

Método de la prueba

La concentración inhibidora mínima (MIC) se midió por un método de microdilución en cultivo. Es decir, se tamponó un medio RPMI1640 (Sigma-Aldrich) con ácido morfolinpropanosulfónico 0,165 M (MOPS, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) a pH 7,0, y a ello se añadió una cantidad dada de una solución del fármaco en DMSO para preparar series diluidas 2 veces en el intervalo de 0,00098-4 mg/ml. Esto se añadió a una microplaca de 96 pocillos mediante 100 µl, se añadió una solución de inóculo fúngico (100 µl, concentración final de hongos a añadir: $1,0 \times 10^4$ células/ml), y la mezcla se cultivó a 35 ºC. Con antelación se añadió un reactivo Alamar Blue al medio de cultivo (concentración de adición final: 10%) y, en el momento en que el reactivo Alamar Blue en el grupo de control del crecimiento exento de fármaco cambió de de azul a rojo, el cultivo se interrumpió y se midió la absorbancia (la densidad óptica diferencial a 570 nm basada en 590 nm sirvió como referencia). La concentración mínima del fármaco que inhibía el crecimiento del hongo en el grupo de control del crecimiento de 80% o más se tomó como MIC. Se determinó que la concentración era MIC (MIC_{90}) en 9 cepas de las 10 cepas (90%) medidas.

Documentos de referencia para el método de medida: Takako Shinoda et al.: opinión propuesta por el Committee for Clinical Laboratory Standards of The Japanese Society for Medical Mycology (1995-1997), Method for antifungal susceptibility testing of filamentous fungus, Medical Mycology Journal, 40: 239-257, 1999.

Clinical Laboratory Standards Institute/National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of filamentous fungus. Approved Standard M38-A2. Wayne, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2008.

Resultados de la prueba

En la Tabla 1 se muestran las MIC de varios fármacos contra *Scytalidium dimidiatum*. Luliconazol y lanoconazol mostraron una fuerte actividad antifúngica específicamente, en comparación con otros fármacos, y la MIC_{90} del mismo era tan extremadamente baja como 0,002 y 0,0039 g/ml, respectivamente.

Tabla 1

aislado cínico	MIC (µg/ml)											
	LLCZ	LCZ	BFC	KCZ	MCZ	CTZ	ITZ	VCZ	FCZ	TBF	AMO	AMPB
530999	0,002	0,002	0,13	> 4	0,5	0,25	> 4	0,13	> 4	0,5	1	0,5
530129	0,002	0,0039	0,25	4	1	0,5	> 4	0,25	> 4	0,5	0,5	0,25
530251	0,002	0,0039	0,25	> 4	1	0,25	> 4	0,13	> 4	0,5	2	0,25
531581	0,002	0,0039	0,25	> 4	0,5	0,25	> 4	0,25	> 4	0,5	0,5	0,25
530946	0,002	0,0039	0,25	> 4	1	0,5	> 4	0,25	> 4	1	1	0,25
531869	0,00098	0,002	0,13	2	0,5	0,25	> 4	0,13	> 4	0,5	0,5	0,25
530621	0,002	0,0039	0,25	> 4	1	0,5	> 4	0,25	> 4	0,5	1	0,25
530633	0,002	0,0039	0,13	4	0,5	0,5	> 4	0,25	> 4	0,25	0,5	0,25
530142	0,002	0,002	0,13	> 4	1	0,5	> 4	0,25	> 4	0,25	1	0,13
530914	0,002	0,0039	0,13	> 4	1	0,5	> 4	0,25	> 4	0,2	2	0,13
MIC_{90}	0,002	0,0039	0,25	> 4	1	0,5	> 4	0,25	> 4	0,5	2	0,25

LLCZ: luliconazol, LCZ: lanoconazol, BFZ: bifonazol, KCZ: ketoconazol, MCZ: miconazol, CTZ: clotrimazol, ITZ: itraconazol, VCZ: voriconazol, FCZ: fluconazol, TBF: terbinafina, AMO: amorolfina, AMPB: anfotericina B

Prueba 2 de actividad antifúngica

Cepa utilizada

Se utilizó la cepa *Scytalidium Hyalinum* de aislado clínico disponible de CBS (Países Bajos). El hongo se cultivó previamente en un medio SDA, se añadió solución salina estéril que contenía 0,1% (peso/vol) de Tween 80 para dar una suspensión, que se filtró a través de gasa para recoger artrospora. Esta se suspendió en solución salina estéril que contenía 0,1% (peso/vol) de Tween 80, y se añadió a un medio que contenía un 20% de Alamar Blue a 2×10^4 células/ml para dar una solución de inóculo fúngico.

Fármacos utilizados

Luliconazol (LLCZ), lanoconazol (LCZ), voriconazol (VCZ), anfotericina B (AMPB), itraconazol (ITZ), fluconazol (FCZ), bifonazol (BFZ), clotrimazol (CTZ), ketoconazol (KCZ), miconazol (MCZ), terbinafina (TBF), y amorolfina (AMO).

Cada fármaco se utilizó después de disolver en DMSO (dimetilsulfóxido).

El método de ensayo fue el mismo que en la antes mencionada prueba 1 de actividad antifúngica, y la concentración mínima del fármaco que inhibía el crecimiento del hongo en el grupo de control de crecimiento en un 80% o más se tomó como MIC. Se determinaron el intervalo MIC de las 4 cepas medidas y la media geométrica (MG) de cada fármaco.

Resultados de la prueba

En la Tabla 2 se muestran las MIC de varios fármacos contra *Scytalidium hyalinum*. Luliconazol y lanoconazol mostraron una actividad antifúngica específicamente fuerte, en comparación con otros fármacos, y la MG de la

misma era tan extremadamente baja como 0,00058 y 0,00098 µg/ml, respectivamente.

Tabla 2

aislado clínico	MIC (µg/ml)											
	LLCZ	LLCZ	LLCZ	LLCZ	LLCZ	LLCZ	LLCZ	LLCZ	LLCZ	LLCZ	LLCZ	LLCZ
CBS601.85	0,00012	0,00024	0,031	0,031	0,063	0,13	0,016	0,016	2	1	2	0,5
CBS200.88	0,00098	0,002	0,063	2	0,5	0,13	> 4	0,13	> 4	0,25	2	0,5
CBS545.95	0,00098	0,00098	0,063	1	0,5	0,13	> 4	0,063	> 4	0,5	2	1
CBS619.84	0,00098	0,002	0,13	2	0,5	0,25	> 4	0,13	> 4	0,25	2	0,5
Intervalo de MIC	0,00012-00098	0,00024-0,002	0,031-13	0,031-2	0,063-0,5	0,13-0,25	0,016-> 4	0,016-0,13	2-> 4	0,25-1	2	0,5-1
MG	0,00058	0,00098	0,063	0,59	0,3	0,15	> 4	0,064	> 4	0,42	2	0,59

LLCZ: luliconazol, LCZ: lanoconazol, BFZ: bifonazol, KCZ: ketoconazol, MCZ: miconazol, CTZ: clotrimazol, ITZ: itraconazol, VCZ: voriconazol, FCZ: fluconazol, TBF: terbinafina, AMO: amorolfina, AMPB: anfotericina B

Aplicabilidad industrial

El agente antifúngico de la presente invención que contiene luliconazol y/o lanoconazol como ingrediente (o ingredientes) activo muestra un gran efecto sobre *Scytalidium dimidiatum* y *Scytalidium hyalinum*, que son hongos patógenos de micosis superficial que muestran síntomas similares a los de la tiña (diagnosticada erróneamente como tinea) en los países respectivos en áreas tropicales (subtropicales) como Tailandia y similares, América del Norte y Europa en los últimos años, y es útil como un agente terapéutico para micosis superficial.

REIVINDICACIONES

1. Un agente antifúngico que comprende luliconazol o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable y/o lanoconazol o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de la micosis causada por un hongo del género *Scytalidium* como hongo patógeno.

2. El agente antifúngico para uso según la reivindicación 1, en donde la micosis se selecciona de micosis superficial, micosis subcutánea, micosis profunda, micetoma y fungemia.

3. El agente antifúngico para uso según la reivindicación 2, en donde la micosis es micosis superficial.

4. El agente antifúngico para uso según la reivindicación 3, en donde la micosis superficial es una micosis desarrollada por infección, con el patógeno, de la piel de la pierna, cuerpo y/o cabeza, uña, ojo, oído, cavidad bucal, cavidad nasal, órgano respiratorio, tracto urinario y/o vagina.

5. El agente antifúngico para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el hongo del género *Scytalidium* es *Scytalidium dimidiatum* y/o *Scytalidium hyalinum*.

6. Un agente antifúngico para uso según la reivindicación 1, en el tratamiento de micosis compleja causada por

(1) un hongo del género Scytalidium y

(2) uno o más hongos seleccionados del grupo que consiste en un hongo del género Candida, un hongo del género Cryptococcus, un hongo del género Aspergillus, un hongo del género Trichophyton, un hongo del género Malassezia, un hongo del género Coccidioides, un hongo de la Zygomycota, un hongo del género Trichosporon, un hongo del género Microsporon, un hongo del género Scopulariopsis, un hongo del género Fusarium, un hongo del género Alternaria, y un hongo del género Acremonium

como hongos patógenos.

7. El agente antifúngico para uso según la reivindicación 6, en donde la micosis compleja se selecciona de micosis superficial, micosis subcutánea, micosis profunda, micetoma, y fungemia.

8. El agente antifúngico para uso según la reivindicación 7, en donde la micosis compleja es micosis superficial.

9. El agente antifúngico para uso según la reivindicación 8, en donde la micosis superficial es una micosis desarrollada por infección, con el patógeno, de la piel de la pierna, cuerpo y/o cabeza, uña, ojo, oído, cavidad bucal, cavidad nasal, órgano respiratorio, tracto urinario y/o vagina.