

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 588 188**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4178 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01)
A61K 47/34 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61P 17/08 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)
C07D 409/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.08.2008** **PCT/JP2008/065186**
87 Fecha y número de publicación internacional: **05.03.2009** **WO09028495**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.08.2008** **E 08792732 (3)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.05.2016** **EP 2191825**

54 Título: **Agente para la dermatitis fúngica**

30 Prioridad:

27.08.2007 JP 2007219333
09.11.2007 JP 2007292284

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
31.10.2016

73 Titular/es:

NIHON NOHYAKU CO., LTD. (100.0%)
2-5 Nihonbashi 1-chome
Chuo-ku, Tokyo 103-8236, JP

72 Inventor/es:

KOGA, HIROYASU;
NANJOH, YASUKO y
KANEDA, HIDEO

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks) en el
folleto original publicado por la Oficina
Europea de Patentes**

ES 2 588 188 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 para la dermatitis fúngica

Campo de la técnica

- 5 La presente invención se refiere a un agente terapéutico para la dermatitis fúngica, que contiene luliconazol, y una preparación de composición de la misma, donde la dermatitis fúngica es dermatitis seborreica, donde *Malassezia restricta* y *Malassezia globosa* son hongos patógenos. La composición de la preparación se refiere particularmente a una loción.

Antecedentes de la técnica

- 10 Luliconazol es un nombre general de (2E)-[(4R)-(2,4-diclorofenil)-1,3-ditiolan-2-iliden](1H-imidazol-1-il)acetonitrilo, y es conocido por ser útil como agente antifúngico (véase, por ejemplo, el documento de patente 1). Se conocen un derivado del mismo y similares por tener una acción acelerante de la curación de una herida en la piel (véase, por ejemplo, el documento de patente 2). Además, laconolazol (nombre general), el cual es un componente racémico diferente de luliconazol en el sustituyente en el anillo de benceno (2-clorofenilo), se conoce por usarse como un cosmético del cabello que protege la piel (cuero cabelludo), que retiene altamente componentes en la piel (cuero cabelludo), y tiene una acción superior para prevenir o suprimir la caspa o el picor (véase, por ejemplo, el documento de patente 3). Además, se ha reportado un ensayo clínico de lanoconazol en la dermatitis seborreica, donde se vio una tendencia de mejora en la tasa de eficacia pero no se ha encontrado una diferencia significativa a partir de un grupo control (véase el documento no-patente 1).

- 20 La Publicación Nacional de Solicitud de Patente Internacional N° 2001-518879 declara, "aunque su verdadera causa es aún tema de debate, se ha sugerido que la dermatitis seborreica puede ser causada por una infección fúngica, por eso los antifúngicos de imidazol son tan eficaces en su tratamiento. Ford et al. en la *British Journal of Dermatology* vol. 107, 691-695 (1982) (documento no-patente 2) describen el ketoconazol como fungicida contra *Pityrosporum ovale* (*Pityrosporum orbiculare* o *Malassezia furfur*), un importante factor etiológico en la dermatitis seborreica. La Patente de EEUU N° 4.942.162 (documento de patente 4) debate sobre el uso de los antifúngicos de imidazol, especialmente de ketoconazol y clotrimazol, para el tratamiento de la psoriasis y la dermatitis seborreica" (véase, por ejemplo, el documento de patente 5).

- 30 Como método para mejorar el efecto terapéutico de muchos tipos de infecciones fúngicas en la piel que incluyen la dermatitis seborreica, se conoce el uso de una mezcla de un ingrediente activo que se selecciona a partir de muchos tipos de agentes antifúngicos y al menos un tipo que se selecciona del grupo que consiste en una vitamina del grupo A y una vitamina del grupo E (véase, por ejemplo, el documento de patente 6). Ejemplos de un agente antifúngico incluyen también lanoconazol en una descripción general.

- 35 Por otro lado, con el reciente desarrollo de las técnicas bilógicas moleculares, se ha revisado de manera continuada la taxonomía del género *Malassezia* desde los años 90, y se ha reconsiderado la relación entre cada especie y los varios tipos de dermatitis (véase, por ejemplo, el documento no-patente 3). Aunque el hongo del género *Malassezia* requiere de un lípido en un medio de cultivo, el nutriente lipídico varía dependiendo de las especies. Además, no se han detectado muchos tipos de especies incapaces de crecer en un medio convencional. A partir de estudios recientes, se ha aclarado por análisis génico que los hongos del género *Malassezia* incluyen muchas especies desconocidas (véase, por ejemplo, los documentos no-patente 4 a 6), y se ha reconsiderado la implicación de *Malassezia furfur* en la causa de la dermatitis seborreica.

- 40 Documento de patente 1: JP-A-9-100279

Documento de patente 2: JP-A-5-271226

Documento de patente 3: JP-A-2002-193755

Documento de patente 4: Patente EEUU N° 4.942.162

Documento de patente 5: Publicación Nacional de la Solicitud de Patente Internacional N° 2001-518879

- 45 Documento de patente 6: JP-A-2005-104924

Documento no-patente 1: Yakuri para Rinsho (Pharmacology and Clinical Therapy), vol. 8, N° 2, p.49-65, Marzo 1998.

Documento no-patente 2: Ford et al; *British Journal of Dermatology*, vol. 107, p. 691 a 695, 1982.

Documento no-patente 3: Koichi Makimura, "Current Status of *Malassezia* Genus Classification",

- 50 <http://www.pfdb.net/makimura/text/malassezia/malassezia.html>.

Documento no-patente 4: Tajima et al., Análisis Molecular de Especies de *Malassezia* Aisladas a partir de Tres Casos de Enfermedad de Akatsuki (Pasta de Pomada), Jpn. J. Med. Mycol. vol. 46, p. 193-196, 2005.

Documento no-patente 5: Reactividad del Anticuerpo IgE del Suero de un Paciente para *Malassezia* Separado a partir de la Dermatitis Atópica del Paciente, Jpn. J. Med. Mycol., 39 (Suppl.): 83, 1998.

- 5 Documento no-patente 6: Takashi Sugita, Análisis del Genotipo del Gen de ARNr de *Malassezia* que Colonizan la Superficie de la Piel de Pacientes con Dermatitis Atópica, Jpn. J. Med. Mycol. vol. 46, p. 147-150, 2005.

Descripción de la invención

Problemas a resolver por la invención

- 10 La etiología de la dermatitis seborreica no se ha clarificado aún completamente. Aunque la infección con los hongos del género *Malassezia* está entre las causas citadas, la cepa fúngica patógena no está clara.

Se ha encontrado que una preparación que contiene ketoconazol, que es un tipo de agente antifúngico de imidazol, como ingrediente activo es eficaz para el tratamiento de la dermatitis seborreica. Sin embargo, su efecto en el uso clínico no es suficiente. Una razón para ello está en que las especies fúngicas patógenas importantes son inespecíficas. Generalmente, la actividad antifúngica de los agentes de imidazol no es potente contra levaduras, y el efecto tiende a variar dependiendo de la cepa y similares. Aunque cuando se ensayaron estos agentes antifúngicos de imidazol sobre ciertas especies y cepas se observaron buenas actividades biológicas, estos medicamentos habrían sido menos eficaces en muchos casos clínicos actuales donde una cepa diferente es una cepa fúngica patógena. El problema importante fue especificar primero una cepa fúngica patógena auténtica o más importante. El hongo del género *Malassezia* que se consideraba ser el hongo patógeno no era fácil de cultivar. Aunque el cultivo del hongo del género *Malassezia* requiere de un cierto tipo de lípido el cultivo del mismo no es fácil ya que el componente lipídico requerido varía dependiendo de las especies. Esto es un problema más difícil para evaluar exactamente la actividad del medicamento sin una influencia del lípido enriquecido en un medio adecuado para la cepa fúngica patógena. Como se mencionó anteriormente, un problema importante para el tratamiento de la dermatitis seborreica es especificar una cepa fúngica patógena importante de la dermatitis seborreica y encontrar un ingrediente activo y una formulación de la composición que tenga un mayor efecto sobre especies específicas.

La solicitud de un agente antifúngico para pacientes con dermatitis fúngica se enfrenta a varios problemas en la composición de la formulación. Están disponibles una preparación en crema y similares, como una preparación que tiene un mayor efecto en la tiña del pie y similares. Sin embargo, no se ha establecido suficientemente una composición de la preparación adecuada para la dermatitis seborreica. Particularmente, no se ha establecido, una composición de la preparación que contenga luliconazol o laniconazol, que sea adecuada para la dermatitis seborreica. Un agente en crema y similares no muestran suficiente extensibilidad, y no son adecuadas para la aplicación en un área extensa del cuero cabelludo donde el pelo está creciendo. En cambio, un agente líquido y similares tienen una extensibilidad superior; sin embargo, para la aplicación en el cuero cabelludo y similares es necesaria una preparación libre de goteo en consideración del riesgo de entrar en el ojo, accesibilidad del ingrediente activo y similares. Para el uso en una piel relativamente sensible tal como una superficie facial y similares, y una piel áspera que padece de inflamación es, además, obviamente necesaria una menor irritación de la piel. Además, para un tratamiento, también se requiere una sensación superior durante el uso (buena extensibilidad (untabilidad), sin ningún problema tal como la viscosidad y similares).

Para ejercer un suficiente efecto biológico usando un agente antifúngico que contiene un ingrediente activo pobremente soluble en agua, es deseable que la preparación esté libre a lo largo del tiempo de cristalización y similares, en donde el ingrediente activo esté preferiblemente en un estado sustancialmente disuelto. Generalmente, tal agente líquido requiere una gran cantidad de una base oleosa, que mejora la estimulación. Para evitar la irritación de la piel y similares, la preparación necesita basarse en agua tanto como sea posible, y es necesario mantener alguna idea diferente de la habitual para mantener el ingrediente activo en estado de disolución.

La preparación libre de goteo mencionada requiere de un cierto nivel de viscosidad. Se consideró como un método para incrementar la viscosidad, el uso de alcohol cetostearílico y goma xantana como estabilizantes de la emulsión que tienen un efecto espesante. Entonces, se encontró un nuevo problema en una preparación que contiene luliconazol como ingrediente activo en el que la adición de estos estabilizantes de emulsión tienden a causar gelificación. Por tanto, ha surgido un nuevo problema para encontrar una composición de la preparación que tenga una viscosidad apropiada y que sea libre de problemas de gelificación.

Un problema de la presente invención es proporcionar un agente terapéutico para la dermatitis fúngica, que muestre una fuerte actividad contra unas especies patógenas de la dermatitis seborreica en donde el hongo patógeno es *Malassezia restricta* y/o *Malassezia globosa*, y otro problema es proporcionar también una composición que tenga varias propiedades adecuadas para el uso en el tratamiento de la dermatitis fúngica. Lo último es proporcionar una composición para el tratamiento de la dermatitis fúngica, particularmente, una composición para el tratamiento de la dermatitis seborreica en donde el hongo patógeno es *Malassezia restricta* y/o *Malassezia globosa*, tenga un mayor efecto sobre la dermatitis fúngica, tenga una extensibilidad apropiada que permita una fácil aplicación para un área extensa y una viscosidad apropiada libre de goteo en combinación, sea una preparación estable libre de gelificación,

sea estable fisicoquímicamente, esté libre de problemas de estabilidad del ingrediente activo y similares, muestre una irritación de la piel suficientemente baja que permita la aplicación en la superficie facial y en la piel que padece de inflamación y sea superior en la sensación durante el uso y pueda también usarse para el cuero cabelludo y similares.

5 Medios para resolver los problemas

En vista de tal situación y con respecto a los problemas arriba mencionados, los presentes inventores comenzaron a considerar el sistema de ensayo basado en la información de que importantes cepas fúngicas patógenas de dermatitis seborreica son *Malassezia restricta* y *Malassezia globosa*, y particularmente, *Malassezia restricta* está profundamente implicada. Como resultado, han logrado separar en cultivos clínicos cepas de *Malassezia restricta* y *Malassezia globosa* en un medio artificial, y encontraron que se puede confirmar una influencia correlativa a la dosis para un tratamiento con un medicamento. Además, intentaron infectar un animal de experimentación con estos hongos, y permitirían confirmar el desarrollo de síntomas similares a los de la dermatitis seborreica en seres humanos. Podrían confirmar la infestación y el incremento de *Malassezia restricta* y/o *Malassezia globosa* en una piel infectada mediante la observación al microscopio. Por otra parte, podrían confirmar que los síntomas arriba mencionados se pueden aliviar mediante la administración de un medicamento.

Como resultado de un examen detallado, los presentes inventores encontraron que, cuando aplicaron, una preparación que contiene luliconazol muestra un efecto superior de supresión del crecimiento de incluso hongos intratables independientemente de la diferencia en la cepa fúngica y similares, y desciende muy eficazmente las condiciones inflamatorias. Además, encontraron que una preparación que contiene luliconazol reduce la frecuencia de aplicación y reduce el periodo de tratamiento. Los presentes inventores encontraron que se puede proporcionar un agente terapéutico para la dermatitis fúngica que incluye la dermatitis seborreica, que contiene luliconazol como ingrediente activo y exhibe un mayor efecto del tratamiento independientemente de la cepa fúngica patógena. El efecto en la dermatitis seborreica mediante el agente terapéutico para la dermatitis fúngica de la presente invención podría confirmarse ser superior a la crema nizoral (el ingrediente activo es ketoconazol) comercialmente disponible.

Los presentes inventores también investigaron la formulación de la composición de la misma y encontraron que se puede obtener una preparación libre de gelificación mediante la adición de una base oleosa tal como ésteres de ácidos grasos y similares en una cantidad suficiente para disolver el ingrediente activo para ejercer un mayor efecto, añadiendo un estabilizante de emulsión tal como el alcohol cetosteárilico y goma xantana y similares para ajustar la viscosidad, y controlando apropiadamente la mezcla de la misma, que pueden reducir la irritación de la piel combinando apropiadamente 1,3-butilenglicol y ésteres de ácidos grasos, y que se puede obtener una composición que tiene buena extensibilidad incluso en presencia de pelo y una usabilidad superior mediante el control de la totalidad de la mezcla. Particularmente, encontraron que una composición superior en la aplicabilidad en el cuero cabelludo con pelo se puede obtener mediante un acabado en forma de loción.

También encontraron que se puede obtener una mejora del efecto para una aplicabilidad superior para la dermatitis seborreica y similares mediante una formulación de la misma composición no solo para luliconazol sino también otros agentes antifúngicos de imidazol tales como itraconazol y similares. Tales efectos son atribuibles a los hechos de que la composición resuelve varios problemas en la formación de las preparaciones tales como la irritación de la piel, la estabilidad, la usabilidad y similares, y la composición proporciona también buenos efectos en términos de retención del medicamento. De estos agentes antifúngicos de imidazol, luliconazol muestra la mayor actividad.

En consecuencia, la presente invención se refiere a

[1] un agente terapéutico que comprende luliconazol o una sal del mismo como ingrediente activo aceptable farmacéuticamente para el uso en el tratamiento de la dermatitis seborreica en donde el hongo patógeno es *Malassezia restricta* y/o *Malassezia globosa*.

[2] una composición que comprende (1) luliconazol, o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente como ingrediente activo en un estado sustancialmente disuelto, (2) una base oleosa, (3) del 0,5 al 3% en masa de un emulsionante relativo a la cantidad total de la composición, (4) agua y (5) del 0,5 al 1,5% en masa de un estabilizante de la emulsión relativo a la cantidad total de la composición, en donde el emulsionante comprende polisorbatos y monoestearato de sorbitano en una razón de mezcla (polisorbatos:monoestearato de sorbitano) de 2:1 a 0,6:1 en razón de masa.

[3] la composición según lo mencionado anteriormente en [2], que comprende además (6) un agente solubilizante.

[4] la composición según lo mencionado anteriormente en [2] ó [3], que tiene una forma de dosificación de una loción.

[5] la composición según cualquiera de lo mencionado anteriormente en 3 ó 4, que comprende, como

agente solubilizante, del 0,3 al 10% en masa de 1,3-butilenglicol relativo a la cantidad total de la composición.

[6] la composición según cualquiera de lo mencionado anteriormente en [3] a [5], que comprende, como estabilizante de la emulsión, del 0,3 al 1,3% en masa de alcohol cetoestearílico relativo a la cantidad total de la composición y del 0,15 al 0,35% en masa de goma xantana relativo a la cantidad total de la composición.

5 [7] la composición según lo mencionado anteriormente en [2], que comprende (1) del 0,5 al 3% en masa de luliconazol en un estado sustancialmente disuelto, (2a) del 5 al 10% en masa de adipato de diisopropilo, (2b) del 2 al 8% en masa de triglicérido de cadena-media, (3) del 0,5 al 1,5% en masa del total de polisorbatos y monoestearato de sorbitano a una razón de mezcla (polisorbatos:monoestearato de sorbitano) de 2:1 a 0,6:1 en una razón de masa, (4) agua, (5a) del 0,3 al 1,3% en masa de alcohol cetoestearílico, (5b) del 0,15 al 0,3% en masa de goma xantana, y (6) del 3 al 10% en masa de 1,3-butilenglicol.

10 [8] la composición según lo mencionado anteriormente en [7], que tiene una forma de dosificación de una loción.

[9] una composición según cualquiera de lo mencionado anteriormente en [2] a [8], para el uso en el tratamiento de la dermatitis fúngica, en donde la dermatitis fúngica es dermatitis seborreica.

15 [10] el uso de luliconazol o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente para la fabricación de un agente terapéutico para el tratamiento de la dermatitis seborreica, en donde el hongo patógeno es *Malassezia restricta* y/o *Malassezia globosa*.

[11] el uso de la composición según cualquiera de lo mencionado anteriormente en [2] a [8] para la fabricación de un agente terapéutico para la dermatitis fúngica, en donde la dermatitis fúngica es dermatitis seborreica.

Efecto de la invención

20 El agente terapéutico de la presente invención muestra un mayor efecto antifúngico contra los hongos que causan varios tipos de dermatitis que incluyen *Malassezia restricta*, y particularmente muestra un mayor efecto en el tratamiento para la dermatitis seborreica. La composición del agente terapéutico de la presente invención es fácil de aplicar porque debido a la ligera irritabilidad de la piel que padece de inflamación, es fácil de aplicar en la piel del

25 de conservación de la composición, y cuando se usa es superior en la retención del ingrediente activo en el estrato córneo de la piel, donde el efecto es superior tanto en la supresión del crecimiento del hongo como en la supresión de la inflamación. Junto con ello, el efecto relativo y similar de otros medicamentos se pueden confirmar también mediante el método usado para la evaluación del agente terapéutico para la dermatitis fúngica de la presente invención.

30 Breve descripción de los dibujos

Fig. 1 es una gráfica que muestra una comparación del efecto de mejora de un síntoma de la piel del 1% de una crema de luliconazol con una crema de ketoconazol al 2% en una dermatitis seborreica en un modelo de conejillo de indias (ensayo 2 de evaluación de eficacia).

35 Fig. 2 es una gráfica que muestra el efecto en el tratamiento micológico de una crema de luliconazol al 1% en una dermatitis seborreica en un modelo de conejillo de indias (ensayo 2 de evaluación de eficacia).

Mejor modo de llevar a cabo la invención

El ingrediente activo que se usó para el agente terapéutico de la presente invención es luliconazol. Sin embargo, el ingrediente activo que se añade no se limita a estos, y puede ser cualquiera mientras que sea efectivo para el hongo tipo levadura. Además, el agente terapéutico de la presente invención puede contener también un ingrediente activo antifúngico a parte de luliconazol. Ejemplos de tal ingrediente activo antifúngico a parte de luliconazol incluyen

40 agentes antifúngicos de imidazol tales como lanoconazol, bifonazol, neticonazol, ketoconazol, clotrimazol, miconazol, oxiconazol, tioconazol, croconazol, omoconazol, sulconazol y sales de los mismos y similares. Además, pueden ser ejemplos agentes antifúngicos tales como agentes antifúngicos de bencilamina (butenafina y una sal de la misma, etc.); agentes antifúngicos de alilamina (terbinafina y una sal de la misma, etc.); agentes antifúngicos de morfolina (amorolfina y una sal de la misma, etc.); agentes antifúngicos del ácido tiocarbámico (liranaftato, tolinaftato, tolclolato, etc.); y antibióticos (nistatina, trichomicina, variotina, siccanina, pirrolnitrina, etc.) y similares.

45

Estos agentes antifúngicos pueden estar en forma de una sal, y es preferible una sal aceptable farmacéuticamente. Ejemplos de una sal aceptable farmacéuticamente incluyen sales con ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares, sales con ácido orgánico tales como

50 ácido acético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

El "en un estado sustancialmente disuelto" incluye, además de un estado de disolución completo mantenido, un estado donde, incluso cuando el ingrediente activo está cristalizado bajo ciertas condiciones/estado a largo plazo, temperatura baja y similar, los cristales no siguen creciendo a lo largo del tiempo pero se recuperan a un estado

disuelto bajo condiciones de temperatura ambiente. Aunque la cantidad del ingrediente activo antifúngico no se limita, es aproximadamente del 0,5% a aproximadamente el 3%, preferiblemente aproximadamente del 1%, en porcentaje de masa, en consideración de la solubilidad, la irritación de la piel y otros equilibrios en su totalidad.

5 En la presente memoria, salvo que se indique particularmente "la cantidad (% en masa)" significa un porcentaje en masa relativo a la cantidad total de la composición.

Además, pueden añadirse también otros agentes anti-inflamatorios y similares como ingrediente activo para suprimir condiciones inflamatorias. Ejemplos de tal agente anti-inflamatorio y agente antipruriginoso incluyen sapogeninas tales como crotamitón, glicirricinato, ácido oleanólico y similares, agentes antihistamínicos tales como difenhidramina, clorfeniramina, clorfeniramina maleato, dimenhidrinato, prometazina y similares, anestésicos tópicos
10 tales como lidocaína, dibucaína, procaína, aminobenzoato de etilo y una sal de las mismas y similares, alantoína, oxipolietoxidodecano, aminobenzoato de etilo y similares.

El agente terapéutico de la presente invención se puede formular dentro de composiciones de preparación externa tales como una crema, un líquido, una loción, una emulsión, una tintura, una pomada, un gel acuoso, un gel oleoso, un aerosol, un polvo, un champú, un jabón, un esmalte para aplicación ungueal, etc. y similares según un método
15 convencional por adición de aditivos convencionales y similares según sea necesario, que son conocidos y usados en el campo farmacéutico. Se prefiere la loción.

El agente terapéutico de la presente invención se puede administrar transdérmicamente a un tratamiento diana, por ejemplo, en mamíferos (por ejemplo, ratón, rata, hámster, conejo, gato, perro, bovino, oveja, mono, ser humano, etc.). El agente terapéutico para la dermatitis fúngica de la presente invención se aplica preferiblemente en una piel
20 afectada en un tratamiento diana. Cuando sea necesario, se puede cubrir además con un vendaje, película y similares.

La dosis puede ser una cantidad que permita la aplicación uniforme del agente terapéutico para la dermatitis fúngica, que contiene un ingrediente activo a una concentración predeterminada, en una parte afectada de la piel.

La composición de la presente invención contiene, a parte de los ingredientes activos mencionados anteriormente, una base oleosa, un emulsionante y un estabilizante de la emulsión, y puede contener además, cuando sea
25 necesario, un agente solubilizante, un componente en polvo, un componente polímero, un mejorador de la adhesión, un formador de películas, un ajustador del pH, un antioxidante, un antiséptico, un conservante, un agente para mantener la forma, un agente hidratante, un protector de la piel, un refrescante, un saborizante, un colorante, un agente quelante, un lubricante, un promotor de la circulación sanguínea, un astringente, un promotor de la
30 reparación tisular, un antitranspirante, un componente de extracción vegetal, un componente de extracción animal y similares, preferiblemente un agente solubilizante.

Ejemplos de bases oleosas incluyen alcoholes superiores tales como alcohol oleico, 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 isostearilo, lanolina y similares, triglicéridos de cadena-media tales
35 como grasa de vacuno, aceite de oliva y similares, ácidos grasos tales como escualeno, escualeno y similares, aceite de yoyoba, aceite de espermaceti, vaselina blanca, parafina líquida, cera microcristalina, terpenos tales como l-mentol, d-alcanfor, cineol, geraniol, limoneno, pulegona, timol, afidicolina, forskolina, ácido fitánico, fitol y similares, carboxilatos de terpenoides tales como mentil lactato y similares, crotamitón, ésteres tales como el éter de dietilo, éter de isopropilo, tetrahydrofurano, dioxano, 2-metoxietanol, 1,2-dimetoxietano, etc. y similares. Se prefieren los
40 ésteres de ácidos grasos y triglicéridos de cadena-media, son más preferidos adipato de diisopropilo, sebacato de dietilo y triglicéridos de cadena-media y son particularmente preferidos una combinación de adipato de diisopropilo y un triglicérido de cadena-media.

Cuando la cantidad de base oleosa es demasiado pequeña, el ingrediente activo está insuficientemente disuelto en ella, y cuando es demasiado grande, ocurren otros problemas tales como irritación en la piel y similares. La cantidad es del 10 al 20%, preferiblemente la cantidad total no es más de aproximadamente el 15%, que es una cantidad
45 suficiente para disolver el ingrediente activo, en un porcentaje de masa relativo a la cantidad total de la composición. Desde el aspecto de la solubilidad, cuando el ingrediente activo se contiene en aproximadamente un 1% en masa, la cantidad de éster de ácido graso necesita ser, por ejemplo, al menos aproximadamente del 5% en masa, preferiblemente no menos del 7% en masa. Dependiendo del ingrediente activo, es particularmente preferible la
50 cantidad de aproximadamente del 8 al 10% en masa. La cantidad de triglicéridos de cadena-media en este caso es preferiblemente de no menos del 2% en masa, más preferiblemente aproximadamente del 2 al 8% en masa, y particularmente preferible de aproximadamente del 3 al 6% en masa.

Ejemplos del emulsionante incluyen aceite de ricino hidrogenado y polioxietilenado, monoestearato de sorbitano, monopalmitato de sorbitano, monoestearato de glicerilo, monolaurato de sorbitano, copolímero en bloque de polioxietileno y polioxipropileno, polisorbatos (polisorbatos son ácidos grasos de polioxietileno de sorbitano diferente
55 en el tipo de ácido graso, y ejemplos incluyen polisorbato 60 (nombre alias: monoestearato de polioxietileno sorbitano (20E.O.)), polisorbato 40, Tween 40, monopalmitato de polioxietileno sorbitano y similares), lauril sulfato

de sodio, éster del ácido graso de sacarosa, lecitina y similares. El emulsionante comprende monoestearato de sorbitano y polisorbato en combinación. De estos polisorbato, el polisorbato 60 es particularmente preferible.

La razón de mezcla del uso del monoestearato de sorbitano y polisorbato en combinación es, desde el aspecto de la emulsionabilidad, tal que HLB (del inglés, balance hidrófilo-lipofílico) está preferiblemente dentro del rango de 6 a 12, más preferiblemente de 7 a 11,5, particularmente preferible aproximadamente de 8 a 11. Mientras que el intervalo de los valores de HLB varía dependiendo del emulsionante que se usa, la combinación de polisorbato y monoestearato de sorbitano expresado en una razón de mezcla en una razón de masa en consideración del estado de la emulsión no es más de 2, más preferiblemente no más de 1,7, de polisorbato relativo a monoestearato de sorbitano como 1. Es particularmente preferible polisorbato:monoestearato de sorbitano de aproximadamente 1,5:1 a 1,3:1 una razón menor de polisorbato es preferiblemente al menos de aproximadamente 0,6:1.

Desde el aspecto de la irritación de la piel son importantes el tipo y la cantidad de los emulsionantes. Es deseable que la cantidad de los emulsionantes no sea demasiado alta. Cuando la cantidad es demasiado pequeña, la emulsionabilidad se vuelve insuficiente. El total de los dos en un porcentaje en masa es preferiblemente de aproximadamente del 0,5 al 3% en masa, más preferiblemente de aproximadamente del 0,5 al 2% en masa, más preferiblemente de aproximadamente del 0,5 al 1,5% en masa, particularmente preferible de aproximadamente del 0,8 al 1,5% en masa.

Ejemplos del agente solubilizante incluyen componentes solubles en agua capaces de disolver pobremente componentes 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 metil etil cetona, ciclohexanona y similares, macrogol y similares. Se prefiere 1,3-butilenglicol. Particularmente es preferible 1,3-butilenglicol desde el aspecto de la irritación de la piel. En comparación con el propilenglicol se puede mejorar la irritación de la piel. Aunque la cantidad del agente solubilizante no se limita, es aproximadamente del 3 al 10% en masa, preferiblemente de aproximadamente del 4 al 7% en masa, en porcentaje de masa.

Ejemplos del estabilizante de la emulsión incluyen alcoholes superiores tales como alcohol cetosteárico y similares, polímero del ácido acrílico, polímero de carboxivinilo, polisacáridos tales como goma xantana, etc. y similares, que tienen un efecto espesante, un efecto formador de película, un efecto mejorador de la adhesión, y otros efectos. Se prefieren los alcoholes superiores y los polisacáridos, y son particularmente preferibles el alcohol cetosteárico y goma xantana usados en combinación.

La cantidad del estabilizante de la emulsión que se añade es preferiblemente del 0,5 al 1,5% en masa, más preferiblemente del 0,7 al 1,3% en masa, particularmente preferible del 0,75 al 1,2% en masa, relativa a la cantidad total de la composición, en consideración de los resultados del ensayo de estabilidad (apariencia, partículas emulsionantes, precipitación de cristales, viscosidad, valor del rendimiento, estabilidad del componente) y de la gelificación de la preparación. Cuando se usa alcohol cetosteárico como un estabilizante de la emulsión, la cantidad en porcentaje de masa es preferiblemente del 0,3 a 1,3% en masa, particularmente preferible aproximadamente del 0,5 a 1% en masa. En este caso, es preferible una combinación con goma xantana, y la cantidad de la goma xantana es de aproximadamente de 0,15 a 0,35% en masa, particularmente preferible de aproximadamente del 0,2 a 0,3% en masa.

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 del ácido acrílico, polímero de carboxivinilo, polisacáridos tales como goma xantana y similares, polipéptidos y similares.

Ejemplos del mejorador de la adhesión incluyen alcoholes superiores tales como alcohol cetosteárico y similares, polímero del ácido acrílico, polímero de carboxivinilo, polisacáridos tales como goma xantana y similares, polipéptidos y similares.

Ejemplos del agente formador de película incluyen alcoholes superiores tales como alcohol cetosteárico y similares, polímero del ácido acrílico, polímero de carboxivinilo, polisacáridos tales como goma xantana 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 butilhidroxitolueno (BHT), butilhidroxianisol (BHA), α -tocoferol, ácido eritórlico, piro-sulfito de sodio, ascorbato de sodio y similares.

Ejemplos del estabilizante incluyen EDTA-2Na y similares.

- Ejemplos del antiséptico o conservante incluyen parabenos tales como metilparabeno y similares, alcohol bencílico, dehidroacetato de sodio, ácido sórbico y similares. Ejemplos del agente para mantener la forma incluyen éster de sacarosa y dextrina derivada de plantas y similares. Ejemplos del agente hidratante incluyen sacáridos tales como hialuronato sódico, condroitín sulfato sódico, glicosil trealosa, xilitol, sorbitol, y similares, proteínas y aminoácidos tales como colágeno, arginina, seda hidrolizada, Sericina y similares, lactato sódico, el componente de extracción vegetal abajo mencionado y similares.
- Ejemplos del protector de la piel incluyen derivados de vitamina tales como fosfato sódico de riboflamina, fosfato de ascorbilo de magnesio, cianocobalamina y similares, polifenoles tales como glucosil rutina y similares, hidroxiprolina o un derivado del mismo tal como hidroxiprolina, dipalmitoil hidroxiprolina y similares, ceramida, ácido aminocaproico, derivados del siloxano tales como estearoxi metilpolisiloxano, trimetilsiloxisilicato y similares, glicolípidos tales como cerebrosidos, etc. y similares.
- Ejemplos del refrescante incluyen menta (l-mentol), alcanfor, etanol, aceite de eucalipto y similares. El colorante no se limita particularmente y, por ejemplo, se pueden mencionar el Rojo N° 202, óxido de hierro y similares. Ejemplos del agente quelante incluyen EDTA-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 (dietil ftalato, etc.), ácidos orgánicos (ácido láctico, etc.), grasas y aceites (espermaceti, colesterol etc.) y similares. Ejemplos de los promotores de la circulación sanguínea incluyen bencil nicotina, sustancia análoga a la heparina, guindilla y similares. Ejemplos del astringente incluyen cloruro de aluminio, aldioxo y similares. Ejemplos de los promotores reparadores tisulares incluyen aluminio clorhidroxido alantoinato, lisozima clorhidrato y similares. Ejemplos del antitranspirante incluyen sales inorgánicas y sales orgánicas o un complejo y una mezcla de las mismas y similares de aluminio, circonio o zinc tal como sal de aluminio, sal de circonio y similares (por ejemplo, haluro de aluminio, haluro de hidroxialuminio, oxihaluro de circonio, haluro de hidroxizirconio, y una mezcla de los mismos), ácido cítrico, ácido láctico, ácido kójico, mentol y similares.
- Ejemplos de los componentes de extracción de plantas incluyen extracto de aloe, extracto de raíz *Scutellaria baicalensis*, extracto de mora, extracto de hoja de *Prunus pérsica*, extracto de hoja *Gardenia florida*, extracto de *Eleutherococcus*, extracto de *Phellodendron bark*, extracto de *Hypericum perforatum*, extracto de arroz pulido, extracto de te verde, extracto de *Glycyrrhiza*, extracto de alga, extracto de clacvo, extracto de raíz de *Japanesse angelica*, extracto de guindilla, aceite de hoja de romero y similares.
- Ejemplos del componente de extracto animal etc. incluyen extracto de gusano vegetal, extracto de jalea real y similares.
- Como estos aditivos son aceptables farmacéuticamente para los productos farmacéuticos o cosméticos etc, se pueden usar para las preparaciones aquellos que se usan generalmente.
- Sin limitación, una loción más específica como una realización preferible de la composición de la presente invención contiene uniformemente (1) del 0,5 al 3% en masa de luliconazol en un estado sustancialmente disuelto, (2a) del 5 al 10% en masa de adipato de diisopropilo, (2b) del 2 al 8% en masa de un triglicérido de cadena-media, (3) del 0,5 al 3% en masa del total de polisorbato y monoestearato de sorbitano a una razón de mezcla (polisorbato:monoestearato de sorbitano) de 2:1 a 0,6:1 en una razón de masa, (4) agua, (5a) del 0,3 al 1,5% en masa de alcohol cetosteárico, (5b) del 0,15 al 0,35% en masa de goma xantana, y (6) del 3 al 10% en masa de 1,3-butilenglicol.
- La loción se puede obtener mediante un método que se usa generalmente para la producción de una preparación farmacéutica y similares, y la etapa de disolución, la etapa de mezclado y la etapa de emulsión de la misma se pueden realizar en una máquina de emulsionar a vacío que se usa convencionalmente para la formulación de preparaciones farmacéuticas y usando un mezclador de palas o un homo mezclador bajo presión reducida (aproximadamente de 40 a 60 cmHg).
- Cuando la composición de la presente invención se usa para la piel con pelo, por ejemplo, el cuero cabelludo, se requiere tener una viscosidad adecuada para una buena extensibilidad libre de goteo.
- La loción preparada tiene una viscosidad de no más de 4.000 mPa.s, preferiblemente no más de 2.000 mPa.s, a aproximadamente 20°C como medida mediante un viscosímetro giratorio, donde particularmente la última muestra la propiedad adecuada para la aplicación a una amplia área del cuero cabelludo. El estado emulsionado se puede conservar a 25°C durante al menos un año sin un cambio sustancial, incluso cuando se produce algún precipitado, el estado emulsionado original se puede restablecer mediante agitación suave (varias veces de agitación con la mano).
- El hongo patógeno de la dermatitis seborreica que es diana de aplicación para el agente terapéutico de la presente invención es *Malassezia restricta* y/o *Malassezia globosa*. La dermatitis fúngica incluye la dermatitis seborreica. Ejemplos de otras realizaciones de dermatitis fúngica incluyen aquellas causadas principalmente por bacterias tales

como *Propionibacterium acnes* y similares (por ejemplo, acné) donde *Malassezia restricta* y similares existen simultáneamente, y similares.

5 La dermatitis fúngica que es diana de aplicación para el agente terapéutico para dermatitis fúngica de la presente invención es la piel en un estado inflamatorio causado por hongos, y puede ser una piel humana o una piel de otro animal tal como un mamífero y similares. La dermatitis diana es la llamada dermatitis seborreica, en donde el contenido graso de la superficie de la piel es comparativamente alto, y la dermatitis donde el hongo del género *Malassezia* prefiere vivir.

10 En un ensayo de efecto in vitro (in vitro) que implica el hongo del género *Malassezia*, se usa preferiblemente condiciones de cultivo que incluyen lípido. Sin embargo, un simple incremento del lípido en solitario a veces fracasa para medir el efecto del medicamento. Aunque el medio para ensayar no se limita particularmente, por ejemplo, preferiblemente es un medio de Leeming modificado (Leeming y Notman). Se puede realizar una evaluación más estable mediante el ajuste del tipo y cantidad del lípido que se añade dependiendo de la combinación del ingrediente activo del ensayo y el hongo del género *Malassezia* y similares.

15 En un modelo de ensayo que usa un animal, el animal no se limita particularmente. Sin embargo es preferible un animal que tiene una piel similar a la de la piel del ser humano en secreción lipídica y similares, y para la eficacia de la evaluación es más favorable un animal adecuado. Por ejemplo, se usa preferiblemente el conejo de indias.

Cuando sea necesario, el contenido graso y el contenido de azúcar se pueden proporcionar en mayores cantidades, y se puede promocionar también la secreción cutánea de sebo mediante la administración de sulfato de zinc y similares.

20 Ejemplos

Aunque la presente invención no se limita a los mismos, se describen a continuación los Ejemplos de Composición específica del agente para dermatitis fúngica de la presente invención, los métodos de evaluación de propiedad fisicoquímica de los mismos y los métodos de ensayo del efecto biológico.

Ejemplos de Producción de la Composición

25 Ejemplo 1

componente	(peso %)
luliconazol	1,00
alcohol cetosteárilico	1,00
adipato de diisopropilo	7,00
triglicérido de cadena-media	6,00
polisorbato 60	1,50
monoestearato de sorbitano	0,75
alcohol bencílico	1,00
1,3-butilenglicol	5,00
metil p-hidroxibenzoato	0,14
butilhidroxitolueno	0,02
goma xantana	0,20
agua purificada	76,39
total	100,00

Los componentes anteriores se mezclaron para proporcionar una preparación en loción.

Ejemplo 2

componente	(peso %)
luliconazol	1,00
alcohol cetoestearílico	1,00
adipato de diisopropilo	9,00
triglicérido de cadena-media	4,00
polisorbato 60	0,70
monoestearato de sorbitano	1,18
alcohol bencílico	1,00
1,3-butilenglicol	5,00
metil p-hidroxibenzoato	0,14
butilhidroxitolueno	0,02
goma xantana	0,20
agua purificada	76,76
total	100,00

Los componentes anteriores se mezclaron para proporcionar una preparación en loción.

5 Ejemplo 3

componente	(peso %)
luliconazol	1,00
alcohol cetoestearílico	1,00
adipato de diisopropilo	9,00
triglicérido de cadena-media	4,00
polisorbato 60	0,55
monoestearato de sorbitano	0,40
alcohol bencílico	1,00
1,3-butilenglicol	5,00
metil p-hidroxibenzoato	0,14
butilhidroxitolueno	0,02
goma xantana	0,20
agua purificada	77,69
total	100,00

Los componentes anteriores se mezclaron para proporcionar una preparación en loción.

Ejemplo 4

componente	(peso %)
luliconazol	1,00
alcohol cetoestearílico	0,50
adipato de diisopropilo	9,00
triglicérido de cadena-media	4,00
polisorbato 60	0,55
monoestearato de sorbitano	0,40
alcohol bencílico	1,00
1,3-butilenglicol	5,00
metil p-hidroxibenzoato	0,14
butilhidroxitolueno	0,02
goma xantana	0,30
agua purificada	78,09
total	100,00

Los componentes anteriores se mezclaron para proporcionar una preparación en loción.

5 Ejemplo 5

componente	(peso %)
luliconazol	1,00
alcohol cetoestearílico	1,00
adipato de diisopropilo	9,00
triglicérido de cadena-media	4,00
polisorbato 60	1,10
monoestearato de sorbitano	0,75
alcohol bencílico	1,00
1,3-butilenglicol	5,00
metil p-hidroxibenzoato	0,14
butilhidroxitolueno	0,02
goma xantana	0,30
agua purificada	76,69
total	100,00

Los componentes anteriores se mezclaron para proporcionar una preparación en loción.

Ejemplo 6

componente	(peso %)
luliconazol	1,00
alcohol cetoestearílico	1,00
adipato de diisopropilo	7,00
triglicérido de cadena-media	4,00
polisorbato 60	0,85
monoestearato de sorbitano	0,60
alcohol bencílico	1,00
1,3-butilenglicol	5,00
metil p-hidroxibenzoato	0,14
butilhidroxitolueno	0,02
goma xantana	0,20
agua purificada	79,19
total	100,00

Los componentes anteriores se mezclaron para proporcionar una preparación en loción.

5 Ejemplo 7

componente	(peso %)
luliconazol	1,00
alcohol cetoestearílico	0,50
adipato de diisopropilo	9,00
triglicérido de cadena-media	4,00
polisorbato 60	0,55
monoestearato de sorbitano	0,40
alcohol bencílico	1,00
1,3-butilenglicol	5,00
metil p-hidroxibenzoato	0,14
butilhidroxitolueno	0,02
goma xantana	0,25
agua purificada	78,14
total	100,00

Los componentes anteriores se mezclaron para proporcionar una preparación en loción.

Ejemplo 8

componente	(peso %)
luliconazol	1,00
alcohol cetoestearílico	1,00
adipato de diisopropilo	9,00
triglicérido de cadena-media	4,00
polisorbato 60	1,10
monoestearato de sorbitano	0,75
alcohol bencílico	1,00
1,3-butilenglicol	5,00
metil p-hidroxibenzoato	0,14
butilhidroxitolueno	0,02
goma xantana	0,20
agua purificada	76,79
total	100,00

Los componentes anteriores se mezclaron para proporcionar una preparación en loción.

5 Ejemplo 9

componente	(peso %)
luliconazol	1,00
alcohol cetoestearílico	1,00
adipato de diisopropilo	8,00
triglicérido de cadena-media	4,00
polisorbato 60	0,60
monoestearato de sorbitano	0,50
alcohol bencílico	1,00
1,3-butilenglicol	7,00
metil p-hidroxibenzoato	0,14
butilhidroxitolueno	0,02
goma xantana	0,30
agua purificada	76,44
total	100,00

Los componentes anteriores se mezclaron para proporcionar una preparación en loción.

Ejemplo Comparativo 1

componente	(peso %)
luliconazol	1,00
alcohol cetosteárfico	1,00
sebacato de dietilo	9,00
triglicérido de cadena-media	4,00
polisorbato 60	3,00
monoestearato de sorbitano	0,75
alcohol bencílico	1,00
propilenglicol	5,00
metil p-hidroxibenzoato	0,14
butilhidroxitolueno	0,02
goma xantana	0,20
agua purificada	74,89
total	100,00

Los componentes anteriores se mezclaron para proporcionar una preparación en loción.

5 Ejemplo Comparativo 2

componente	(peso %)
luliconazol	1,00
alcohol cetosteárfico	1,00
sebacato de dietilo	3,00
triglicérido de cadena-media	4,00
polisorbato 60	3,00
monoestearato de sorbitano	0,75
alcohol bencílico	1,00
propilenglicol	5,00
metil p-hidroxibenzoato	0,14
butilhidroxitolueno	0,02
goma xantana	0,20
agua purificada	80,89
total	100,00

Los componentes anteriores se mezclaron para proporcionar una preparación en loción.

Ejemplo Comparativo 3

componente	(peso %)
luliconazol	1,00
alcohol cetoestearílico	1,00
adipato de diisopropilo	9,00
triglicérido de cadena-media	4,00
polisorbato 60	3,00
monoestearato de sorbitano	0,75
alcohol bencílico	1,00
1,3-butilenglicol	5,00
metil p-hidroxibenzoato	0,14
butilhidroxitolueno	0,02
goma xantana	0,20
agua purificada	74,89
total	100,00

Los componentes anteriores se mezclaron para proporcionar una preparación en loción.

5 Ejemplo Comparativo 4

componente	(peso %)
luliconazol	1,00
alcohol cetoestearílico	1,00
adipato de diisopropilo	5,00
triglicérido de cadena-media	8,00
polisorbato 60	3,00
monoestearato de sorbitano	0,75
alcohol bencílico	1,00
1,3-butilenglicol	5,00
metil p-hidroxibenzoato	0,14
butilhidroxitolueno	0,02
goma xantana	0,20
agua purificada	74,89
total	100,00

Los componentes anteriores se mezclaron para proporcionar una preparación en loción.

Ejemplo Comparativo 5

componente	(peso %)
luliconazol	1,00
alcohol cetoestearílico	1,00
adipato de diisopropilo	9,00
triglicérido de cadena-media	4,00
polisorbato 60	2,60
monoestearato de sorbitano	1,15
alcohol bencílico	1,00
1,3-butilenglicol	5,00
metil p-hidroxibenzoato	0,14
butilhidroxitolueno	0,02
goma xantana	0,20
agua purificada	74,89
total	100,00

Los componentes anteriores se mezclaron para proporcionar una preparación en loción.

5 Ejemplo Comparativo 6

componente	(peso %)
luliconazol	1,00
alcohol cetoestearílico	1,50
adipato de diisopropilo	9,00
triglicérido de cadena-media	4,00
polisorbato 60	1,10
monoestearato de sorbitano	0,75
alcohol bencílico	1,00
1,3-butilenglicol	5,00
metil p-hidroxibenzoato	0,14
butilhidroxitolueno	0,02
goma xantana	0,20
agua purificada	76,29
total	100,00

Los componentes anteriores se mezclaron para proporcionar una preparación en loción.

Ensayo de evaluación de la estabilidad (emulsionabilidad, rendimiento físico, componente).

- 5 Se realizó un ensayo de estabilidad permanente bajo varias condiciones de almacenamiento. Se realizó un ciclo de ensayo donde el almacenamiento y el cambio de temperatura se repitieron bajo diferentes condiciones de temperatura desde -20°C hasta 60°C.

Resultados (visual)

Tabla 1

	cristalización	cambio de viscosidad
Ejemplo 1	-	-
Ejemplo 2	-	-
Ejemplo 3	-	-
Ejemplo 4	-	-
Ejemplo 5	-	-
Ejemplo 6	-	-
Ejemplo 7	-	-
Ejemplo 8	-	-
Ejemplo 9	-	-
Ejemplo Comparativo 1	-	-
Ejemplo Comparativo 2	++	-
Ejemplo Comparativo 3	-	-
Ejemplo Comparativo 4	+	-
Ejemplo Comparativo 5	-	-
Ejemplo Comparativo 6	-	gelificación

Ensayo de evaluación de la eficacia

- 10 Ensayo de evaluación de la eficacia 1. Medición de la concentración inhibitoria mínima mediante el método de dilución en agar.

Usando un medio agar de Leeming (Leeming y Notman) modificado (m-LNA, sin adición de leche), se midió la concentración inhibitoria mínima (CIM) mediante un método de dilución en agar.

- 15 Publicación de referencia respecto al medio: Takamasa Kaneko et al., factor de crecimiento vital de especies *Malassezia* sobre agar CHROM Candida modificado, Medical Mycol. Diciembre 2005 43, p. 699-704.

(1) Medicamento usado

Se adquirieron y usaron preparaciones disponibles comercialmente, como crema de luliconazol al 1% y crema de ketoconazol al 1%.

(2) Cepa usada

- 20 Se usaron como *Malassezia restricta* (*Malassezia* (*M.*) *restricta*), 10 cepas (R-1 a R-10) de aislados clínicos aislados e identificados por el Departamento de Dermatología de la Universidad Médica de Tokio y el Instituto Universitario Teikyo de Micología Médica.

(3) Método

Un método de dilución agar. El número de días de cultivo para la evaluación fue de 5 ó 6 días.

(4) Resultados

La preparación que contiene luliconazol mostró mayor actividad en todas las cepas. El CIM fue de 0,004 a 0,016 µg/mL (CIM₉₀ 0,008 µg/mL), que fue aproximadamente del doble de actividad del de la crema de ketoconazol (CIM₉₀ 0,016 µg/mL).

5 Ensayo de evaluación de la eficacia 2. Tratamiento del efecto en un modelo de conejillo de indias con dermatitis seborreica

Se preparó un modelo de conejillo de indias con dermatitis seborreica usando *Malassezia restricta* (*Malassezia* (*M.*) *restricta*) como hongo patógeno, y se evaluaron el efecto de mejora de un síntoma en la piel y el efecto del tratamiento micológico de una crema de luliconazol al 1%. Se usó como fármaco comparativo, una crema de ketoconazol al 2%.

Material y método

(1) Medicamento usado

Se preparó el luliconazol por el solicitante, y se adquirió y usó como ketoconazol al 2%, una preparación disponible comercialmente.

15 (2) Cepa usada

Se usó como *Malassezia restricta*, un aislado clínico (R-4) aislado e identificado por el Instituto Universitario Teikyo de Micología Médica. Se añadieron 2,5 mL de un medio líquido de Leeming modificado (Leeming y Notman) (m-LN. que contiene aceite de oliva) por 1 gramo de peso húmedo de la cepa precultivada mediante suspensión en la misma para proporcionar un inóculo.

20 (3) Animal usado

Se usó un conejillo de indias Hartley macho (6 semanas de edad en el momento de la inoculación).

(4) Método

Se afeitó el pelo de la espalda del animal, y se situaron dos lugares de inoculación (2 cm de diámetro) a ambos lados de la piel de la espalda simétricamente. Se aplicó el inóculo (0,1 mL) a cada lado durante 7 días consecutivos. Se aplicó el medicamento desde el día siguiente de completar la inoculación de 0,1 mL/inoculación por lugar/día durante 3 días y, 5 días después de completar la aplicación, se sacrificó el animal y se recogió la piel. Se observaron los síntomas en la piel mediante el experimento desde el comienzo del día de la inoculación hasta el día de sacrificio y se registraron mediante el uso de puntuación. La piel recogida se preparó dentro de porciones embebidas de parafina según un método convencional, y se tiñeron mediante PAS (del inglés, ácido periódico-tinción Schiff) para identificar hongos y se observaron bajo un microscopio óptico. La sección de piel se observó sucesivamente desde un extremo al otro y se evaluó el contenido fúngico por el criterio que se muestra en la Tabla. Se determinó la frecuencia de detección del hongo en cada sección.

Los resultados de observación de los síntomas de la piel y de los hongos histopatológicos se muestran en la Fig. 1 y en la Fig. 2.

35 puntuación de los síntomas

0 normal (no se observó lesión tópica)

1 un pequeño número de un eritema papular que está aislado en el lugar infectado.

2 el eritema papular es notable, edema parcial y escamas en algunos puntos.

3 se vio edema en la totalidad del lugar tópico infectado y se propaga a la piel periférica; escamas intensas; algunas solidificaron con fluido invasivo y se unieron al pelo.

4 el edema es notable, algunas veces acompañado por formación de costra; las escamas son notables y se unieron al pelo.

Resultados

El luliconazol mejoró el síntoma de la piel y mostró curación micológica, que fueron superiores en comparación con el medicamento control.

Retención del fármaco (ensayo de retención del fármaco en el estrato córneo del conejillo de indias)

Método experimental

Se limpiaron las almohadillas de ambas patas traseras del conejillo de indias, y se les aplicó el medicamento en toda la superficie de las almohadillas. Al día siguiente del final de la aplicación, se limpiaron las almohadillas, y se recogió el estrato córneo de las almohadillas por extracción. El estrato córneo se secó, y se extrajo y cuantificó mediante HPLC (del inglés, cromatografía de líquidos de alta eficacia).

5 Resultados

Los Ejemplos 1 a 9 muestran la retención del fármaco equivalente al de la crema de luliconazol.

Ensayo de irritación primaria de la piel

Se colocó un paño con el medicamento en la piel normal y escoriada de un conejo blanco japonés, y se tapó oclusivamente durante 24 horas (parche cerrado). Tras el tratamiento, se realizó la observación (eritema, edema) después de 1, 24, 48 y 72 horas.

Clasificación de los síntomas

0 sin irritabilidad.

1 irritación leve.

2 irritación de media a moderada.

15 3 irritación moderada.

4 irritación de moderada a intensa.

5 irritación intensa.

Resultados

Ejemplo 1	2
Ejemplo 2	2
Ejemplo 3	1
Ejemplo 4	1
Ejemplo 5	2
Ejemplo 6	1
Ejemplo 7	1
Ejemplo 8	2
Ejemplo 9	1
Ejemplo Comparativo 1	3
Ejemplo Comparativo 2	3
Ejemplo Comparativo 3	3
Ejemplo Comparativo 4	3
Ejemplo Comparativo 5	3
Ejemplo Comparativo 6	2

20

Aplicabilidad industrial

El agente de la presente invención muestra un mayor efecto contra el hongo que causa varios tipos de dermatitis que incluye a *Malassezia restricta*. Particularmente, un agente terapéutico que contiene luliconazol como ingrediente activo muestra un mayor efecto en el tratamiento de la dermatitis seborreica donde el hongo patógeno es *Malassezia restricta* y/o *Malassezia globosa*. Cuando se usa la composición terapéutica de la presente invención es fácil de aplicar debido a la ligera irritabilidad de la piel que padece de inflamación, es fácil de aplicar en la piel del cuero

25

cabelludo con pelo, tiene buena usabilidad, es físicamente y químicamente estable durante un largo plazo de conservación de la composición, y es superior en la retención del ingrediente activo en el estrato córneo, donde el efecto es superior tanto en la supresión del crecimiento del hongo como en la supresión de la inflamación.

Esta solicitud se basa en la solicitud de la patente Japonesa N^{os} 2007-219333 y 2007-292284.

REIVINDICACIONES

1. Un agente terapéutico que comprende como ingrediente activo luliconazol o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo para el uso en el tratamiento de la dermatitis seborreica, en donde el hongo patógeno es *Malassezia restricta* y/o *Malassezia globosa*.
- 5 2. Una composición que comprende (1) luliconazol, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo como ingrediente activo, en un estado sustancialmente disuelto, (2) una base oleosa, (3) del 0,5 al 3% en masa de un emulsionante relativo a la cantidad total de la composición, (4) agua y (5) del 0,5 al 1,5% en masa de un estabilizante de la emulsión relativo a la cantidad total de la composición, en donde el emulsionante comprende polisorbatos y monoestearato de sorbitano a una razón de mezcla (polisorbatos:monoestearato de sorbitano) de 2:1 a 0,6:1 en razón de masa.
- 10 3. La composición según la reivindicación 2, que comprende además (6) un agente solubilizante.
4. La composición según la reivindicación 2 ó 3, que tiene una forma de dosificación de una loción.
5. La composición según la reivindicación 3 ó 4, que comprende, como agente solubilizante, del 0,3 al 10% en masa de 1,3-butilenglicol relativo a la cantidad total de la composición.
- 15 6. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, que comprende, como estabilizante de emulsión, del 0,3 al 1,3% en masa de alcohol cetosteárilico relativo a la cantidad total de la composición y del 0,15 al 0,35% en masa de goma xantana relativo a la cantidad total de la composición.
- 20 7. La composición según la reivindicación 2, que comprende (1) del 0,5 al 3% en masa de luliconazol en un estado sustancialmente disuelto, (2a) del 5 al 10% en masa de adipato de diisopropilo, (2b) del 2 al 8% en masa de un triglicérido de cadena-media, (3) del 0,5 al 1,5% en masa del total de polisorbatos y monoestearato de sorbitano a una razón de mezcla (polisorbatos:monoestearato de sorbitano) de 2:1 a 0,6:1 en una razón de masa, (4) agua, (5a) del 0,3 al 1,3% en masa de alcohol cetosteárilico, (5b) del 0,15 al 0,3% en masa de goma xantana, y (6) del 3 al 10% en masa de 1,3-butilenglicol.
8. La composición según la reivindicación 7, que tiene una forma de dosificación de una loción.
- 25 9. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8, para el uso en el tratamiento de dermatitis fúngica, en donde la dermatitis fúngica es dermatitis seborreica.
10. El uso de luliconazol o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo para la fabricación de un agente terapéutico para el tratamiento de la dermatitis seborreica, en donde el hongo patógeno es *Malassezia restricta* y/o *Malassezia globosa*.
- 30 11. El uso de la composición según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8 para la fabricación de un agente terapéutico para el tratamiento de la dermatitis fúngica, en donde la dermatitis fúngica es dermatitis seborreica.

FIG. 1

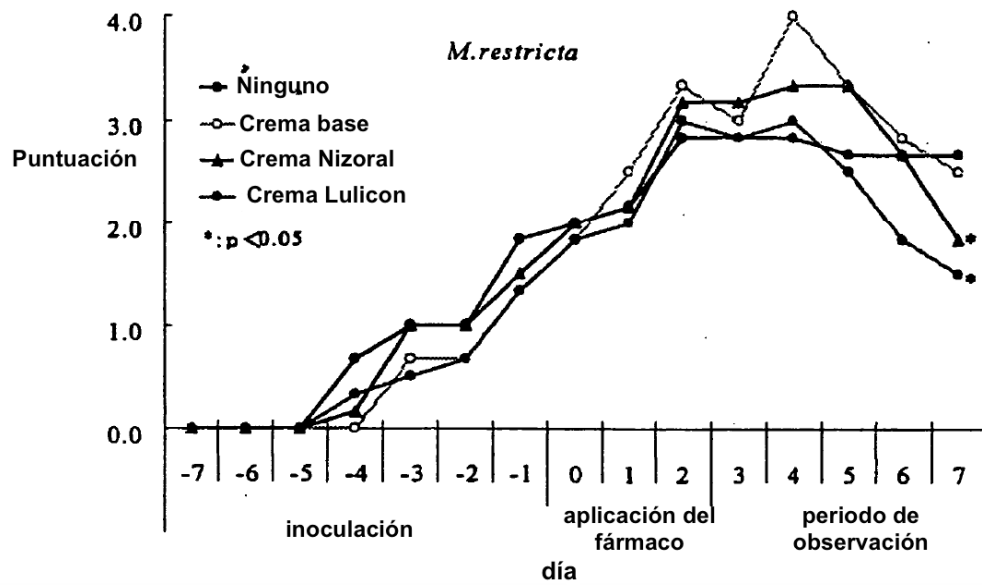


FIG. 2

