

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 591 030**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/4178** (2006.01)  
**A61K 9/08** (2006.01)  
**A61K 47/10** (2006.01)  
**A61K 47/38** (2006.01)  
**A61P 17/08** (2006.01)  
**A61P 31/10** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.09.2008 PCT/JP2008/066058**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **12.03.2009 WO09031644**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.09.2008 E 08829675 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.08.2016 EP 2191828**

54 Título: **Composición farmacéutica antifúngica**

30 Prioridad:

**05.09.2007 JP 2007229617**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**24.11.2016**

73 Titular/es:

**POLA PHARMA INC. (50.0%)**  
**8-9-5, NISHI-GOTANDA, SHINAGAWA-KU**  
**TOKYO 141-0031, JP y**  
**NIHON NOHYAKU CO., LTD. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**MASUDA, TAKAAKI;**  
**NISHIDA, NAOTO;**  
**KOBAYASHI, NAOKO y**  
**SASAGAWA, HIDEAKI**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 591 030 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

Composición farmacéutica antifúngica

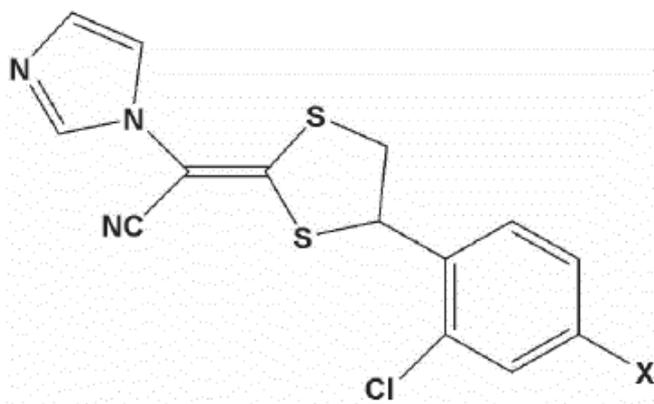
**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere a un agente cutáneo de uso externo, y más concretamente, a un agente antifúngico de uso externo.

**Antecedentes de la técnica**

10 Muchos pacientes padecen enfermedades tales como el pie de atleta y la candidiasis, que están causadas por los hongos, y estas enfermedades son difíciles de curar por completo debido a las reiteradas remisiones y recaídas. El número de mujeres que las padecen está mostrando una tendencia creciente asociada a su participación en la sociedad en los últimos años. Por lo tanto, hay una demanda social de un agente antifúngico que sea capaz de tratar las enfermedades de una manera sencilla.

15 Se ha aclarado que, como agente antifúngico prometedor, un compuesto representado por la fórmula general (1), como un nuevo compuesto de imidazol que tiene una actividad antifúngica, tiene una acción de reducción del período terapéutico de las enfermedades derivadas de los hongos, y, en particular, sirve como ejemplo el luliconazol, que es una sustancia ópticamente activa (véase el documento JP 3278738 B). Además, dichos compuestos son útiles para la onicomicosis, y también se conoce ya una formulación de los mismos para la onicomicosis (por ejemplo, véase el documento WO 03/105841). El documento EP 1 537 868 desvela una composición antifúngica y la preparación para su uso en el tratamiento de la parte inferior de una capa gruesa de queratina. Es decir, se puede decir que el compuesto representado por la fórmula general (1) es un principio activo útil que se puede usar  
20 ampliamente para la micosis (tiene una acción antifúngica).



X = un halógeno o la fórmula general H.

Fórmula general (1).

25 Para la micosis, sirven como ejemplo, además de la micosis visceral, las micosis que están causadas por el crecimiento de hongos en la piel tales como tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris, intertrigo, erosio interdigitales blastomicética, cromofitosis y dermatitis seborreica. En estas enfermedades, se desea la aplicación de un agente antifúngico de uso externo directamente en la zona afectada.

30 Además, en muchos agentes antifúngicos, se observan efectos adversos tales como la disfunción hepática y la disfunción renal debido a la administración oral en un determinado porcentaje. Es más, en el caso de la administración oral, el fármaco se metaboliza en el hígado y órganos similares mediante un efecto de primer paso y similares. Por lo tanto, el fármaco se administra en una gran cantidad para administrarlo en una zona afectada a una concentración eficaz, generando molestias en los órganos, tales como el hígado, implicados en el metabolismo. Por consiguiente, con el envejecimiento de la sociedad actual, la utilización de un agente antifúngico de uso externo capaz de evitar el primer paso en el hígado tiene importancia en la atención médica debido a que el agente  
35 antifúngico no es una gran carga para los ancianos con un estado físico debilitado y se puede administrar fácilmente.

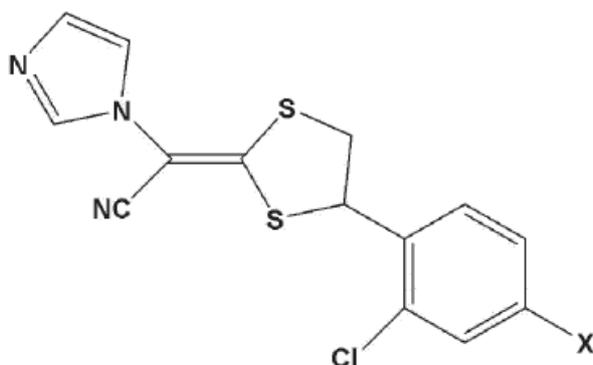
40 Entretanto, dado que la estructura estérica de un compuesto que tiene un átomo de carbono asimétrico es inestable en una solución, el mantenimiento de la estructura estérica se convierte en una cuestión crítica, además de la solubilidad en el compuesto que tiene un átomo de carbono asimétrico de fármacos a granel para agentes antifúngicos, y por lo tanto, se están realizando diversos estudios. Esto se debe a que la estructura estérica se puede cambiar fácilmente en un estado de disolución. Se ha realizado, por ejemplo, cualquiera de entre la adición de

- azúcares (véase el documento JP 2000-169372 A) y el ajuste de un pH (véase el documento JP 06-065076 A) como una medida para lo anterior. Además, se sabe que un derivado de imidazol es disuelto fácilmente por el polietilenglicol, proporcionando de esta manera una estabilidad satisfactoria (véase el documento JP 05-070351 A). Sin embargo, no existe una ley definida para la propiedad de mantenimiento de dicha estructura estérica. Por lo tanto, se puede decir que el caso en el que la estructura estérica puede mantenerse es raro en sí mismo. Por otra parte, dicha combinación se encuentra por casualidad en la situación actual. En una formulación que contiene el compuesto representado por la fórmula general (1), no ha habido ningún hallazgo sobre si el mantenimiento de la estructura estérica del compuesto supone un problema o no y, además, no se sabe cómo lograr dicho mantenimiento de la estructura estérica. Con dichos antecedentes, en la administración y la normativa farmacéutica, hay una demanda de medios para garantizar la estabilidad adecuada para el compuesto representado por la fórmula general (1). Además, un alcohol tipificado por etanol y agua se usa ampliamente como ingrediente del medio en la formulación. Se sabe que dichos ingredientes pueden causar hidrólisis o similares para afectar a la estabilidad de un principio activo. Sin embargo, no ha habido ningún hallazgo relativo a que los ingredientes tengan una contribución preferida a la estabilidad en una proporción de mezcla especificada.
- Además, la dermatitis seborreica es un ejemplo de micosis en la que es adecuada la aplicación de un agente cutáneo de uso externo. Sin embargo, la formulación usada para la dermatitis seborreica se aplica en una zona del cuero cabelludo en torno al cabello, y por lo tanto, se usa en una cantidad mayor en comparación con la usada para las micosis del cuerpo, y las micosis de las manos y de los pies. Por lo tanto, el uso de un disolvente tal como metiletilcetona se restringe por la posibilidad de causar irritación, inflamabilidad y similares. Por consiguiente, ha habido una demanda de una formulación que esté libre de cualquier efecto adverso tal como irritación y que pueda administrarse fácilmente. Además, para garantizar un efecto, se prefiere una forma de solución monofásica en la que se disuelva un fármaco suficientemente en una formulación, y se transfiera fácilmente un fármaco a la piel. Dado que el compuesto representado por la fórmula general (1) tiene una limitada hidrosolubilidad, existe el problema de cómo preparar una formulación en forma de solución monofásica sin afectar a la solubilidad.
- En el caso del desarrollo de un agente cutáneo de uso externo para su uso en la atención médica, se requiere una tecnología que permita que un principio activo se absorba lo suficiente en la piel como la tecnología más importante. La piel tiene una acción defensiva contra las irritaciones físicas y químicas procedentes del exterior. Así pues, en general, la cantidad de absorción de un principio activo desde la piel es baja. Para resolver el problema, se ha estudiado un método de mejora de la capacidad de absorción transdérmica mediante diversos métodos, y se ha estudiado un método que usa un promotor de la absorción transdérmica (véase, por ejemplo, el documento JP 08-3070 A). Para un método de mejora de la capacidad de absorción transdérmica de un agente cutáneo antifúngico de uso externo, se ha averiguado que la incorporación de etilcelulosa, agua y un plastificante en una cierta cantidad permite que el agente cutáneo antifúngico de uso externo se absorba lo suficiente (véase el documento JP 07-223971 A). Sin embargo, no se ha encontrado un método eficaz de mejora de la capacidad de absorción transdérmica para desarrollar el compuesto representado por la fórmula general (1) como agente antifúngico de uso externo. En particular, no se ha estudiado de ningún modo un método de mantenimiento de la estructura estérica del compuesto de una manera estable y de mejora de la capacidad de absorción transdérmica.

### Divulgación de la invención

#### Problema por resolver mediante la invención

- La presente invención se ha realizado en dichas circunstancias. Un objeto de la presente invención es proporcionar una formulación en la que se mantenga en un estado estable la estructura estérica de un compuesto representado por la fórmula general (1) y se mejore la capacidad de absorción transdérmica.



X = Cl

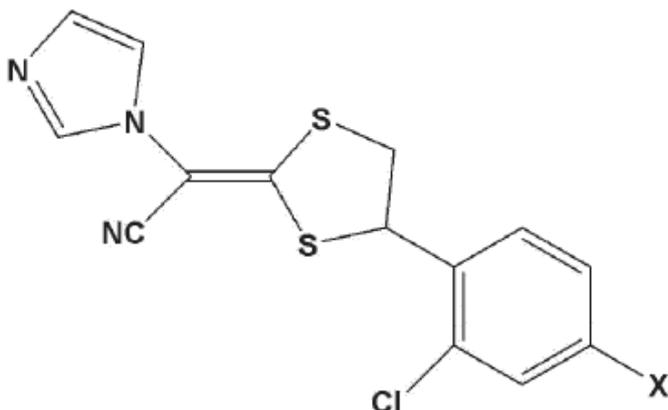
- 45 Fórmula general (1).

**Medios para resolver el problema**

Los inventores de la presente invención han estudiado a fondo para buscar un método que pueda mejorar la capacidad de absorción transdérmica de un agente cutáneo de uso externo que contenga el compuesto representado por la fórmula general (1) y mantener la estructura estérica del compuesto. Como resultado de ello, los inventores han encontrado que, en una formulación del compuesto representado por la fórmula general (1), la estabilidad de dicha estructura estérica se mejora disolviendo el compuesto representado por la fórmula general (1) en un alcohol tal como etanol, y añadiendo una determinada proporción de agua. Los inventores también han encontrado que la capacidad de absorción transdérmica se mejora a la vez que se mantiene la estructura estérica mediante la incorporación de un espesante a base de celulosa en una cierta proporción. Para la proporción en masa del alcohol tal como etanol, del agua y del espesante a base de celulosa como se ha descrito anteriormente con respecto a la cantidad total de la formulación, el alcohol tal como el etanol está en un intervalo de 50 a 95 % en masa, mientras que el agua es de 0,1 a 35 % en masa y el espesante a base de celulosa es de 0,01 a 5 % en masa. Hay que señalar que dicho sistema de formulación se puede adoptar sin ninguna limitación particular, siempre que el sistema sea una forma de dosificación usada en general para un medicamento de uso externo para la piel. Sin embargo, se prefiere una forma de una solución monofásica.

Basándose en dicho hallazgo, los inventores de la presente invención han completado la presente invención. Es decir, la presente invención es la siguiente:

(1) un agente antifúngico de uso externo, que contiene: 1) luliconazol representado por la fórmula general (1); 2) de 50 a 95 % en masa de un alcohol; 3) de 0,1 a 35 % en masa de agua y/o un tensioactivo aniónico; y 4) de 0,01 a 5 % en masa de un espesante a base de celulosa seleccionado entre hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) e hidroxipropilcelulosa (HPL) y 1 % en masa o menos de un disolvente inflamable que comprende *N*-metil-2-pirrolidona y/o metiletilcetona, y excluyendo un alcohol, con respecto a la cantidad total del agente antifúngico de uso externo;



X = Cl

25 Fórmula general (1).

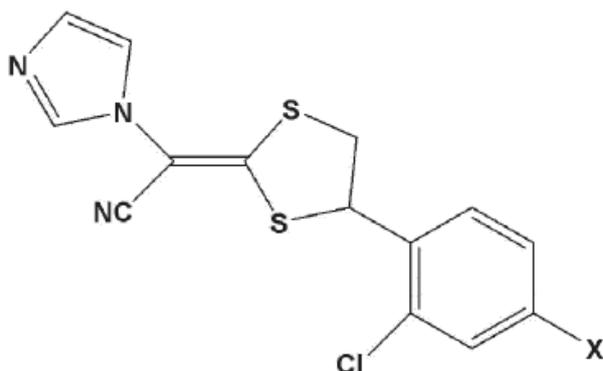
(2) el agente antifúngico de uso externo de acuerdo con el artículo (1), en el que el agente antifúngico está en forma de una solución monofásica;

(3) el agente antifúngico de uso externo de acuerdo con uno cualquiera de los artículos (1) o (2), en los que la enfermedad para la que se aplica el agente antifúngico se selecciona del grupo que consiste en tiña (tinea pedis, tinea corporis o tinea cruris), candidiasis (intertrigo o erosio interdigitales blastomicética), cromofitosis y dermatitis seborreica; y

(4) el agente antifúngico de uso externo de acuerdo con el artículo (3), en el que la enfermedad para la que se aplica el agente antifúngico es dermatitis seborreica.

**Efectos de la invención**

35 De acuerdo con la presente invención, se puede proporcionar una formulación segura y con una alta capacidad de absorción transdérmica que contenga el compuesto representado por la fórmula general (1). Dicha formulación es aplicable a las micosis tales como tiña (tinea pedis, tinea corporis o tinea cruris), candidiasis (intertrigo o erosio interdigitales blastomicética), cromofitosis o dermatitis seborreica, y se puede usar de manera útil, en particular, para la dermatitis seborreica.



X = Cl

Fórmula general (1).

### Mejor modo de llevar a cabo la invención

5 Un agente antifúngico de uso externo de la presente invención contiene un compuesto representado por la fórmula general (1), de 50 a 95 % en masa de un alcohol tal como etanol, de 0,1 a 35 % en masa de agua y de 0,01 a 5 % en masa de un espesante a base de celulosa seleccionado entre HPMC o HPC. Parte o toda el agua se puede reemplazar por un tensioactivo aniónico.

10 Además, el contenido del compuesto representado por la fórmula general (1) es preferentemente de 0,01 a 20 % en masa y, particularmente, preferentemente de 0,1 a 10 % en masa con respecto a la cantidad total de un agente antifúngico de uso externo.

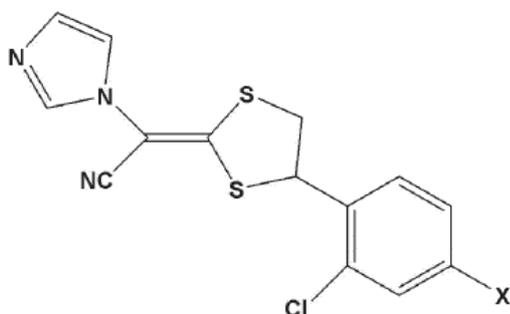
15 Un alcohol tipificado por el etanol disuelve el compuesto y, por lo tanto, se incorpora en una cantidad preferentemente de 50 a 95 % en masa y, además, más preferentemente, de 70 a 90 % en masa con respecto a la cantidad total del agente antifúngico de uso externo anterior. Esto se debe a que el compuesto no se puede disolver lo suficiente y puede precipitar en función del tiempo cuando el contenido de alcohol es bajo. Como el alcohol de uso en la presente invención, se prefiere el etanol. Sin embargo, en lugar de etanol, también se pueden usar otros alcoholes usados para los agentes cutáneos de uso externo. Además, como alcoholes distintos del etanol, se prefieren los alcoholes que se pueden mezclar con agua en una proporción arbitraria, y los ejemplos adecuados específicos incluyen alcoholes polivalentes tales como propilenglicol, 1,3-butanodiol, glicerina y polipropilenglicol.

20 Cuando se usan dichos alcoholes distintos del etanol, se prefiere particularmente usar los alcoholes distintos del etanol de forma que una parte del etanol se reemplace por un tipo o dos o más tipos seleccionados entre los alcoholes distintos del etanol. En este caso, se prefiere que el etanol no sea inferior a 50 % en masa con respecto a la cantidad total de los alcoholes. La cantidad mencionada anteriormente se prefiere en particular para presentar una forma de una solución monofásica. Por el contrario, una cantidad en exceso de alcohol puede afectar al grado de libertad en la prescripción. Además, la adición de agua puede suprimir un cambio dependiente del tiempo del compuesto en una formulación, por ejemplo, un cambio del compuesto a un compuesto que tenga una estructura estérica modificada tal como un isómero S-E representado por la fórmula general (2) y un isómero Z representado por la fórmula general (3), en particular, un cambio del compuesto al isómero S-E. Para obtener el efecto, la cantidad de agua es preferentemente de 0,1 a 35 % en masa y, más preferentemente, de 1 a 30 % en masa con respecto a la masa total del agente antifúngico de uso externo. En caso de usarse la formulación como una formulación de gel mediante la incorporación de otros espesantes acuosos distintos de uno a base de celulosa y similares, el porcentaje de agua es, por ejemplo, preferentemente de 5 a 35 % en masa y, más preferentemente, de 10 a 30 % en masa con respecto al peso total del agente antifúngico de uso externo. Como ingredientes para mejorar la estabilidad de la estructura estérica del compuesto representado por la fórmula general (1) como se ha descrito anteriormente, se dan tensioactivos aniónicos tales como dodecilsulfato de sodio y lauriléterfosfato de polioxietileno (4) sódico, además de agua, y dichos ingredientes también se pueden usar en lugar de agua. Sin embargo, en la invención de la presente solicitud, se prefiere usar solo agua sin el uso de dichos ingredientes, debido a que dichos ingredientes pueden irritar otras partes distintas de la uña. Además, en el agente cutáneo de uso externo de la presente invención, también se puede adoptar una formulación emulsionante. No obstante, para aprovechar una buena permeabilidad de la piel debido al uso de un alcohol tal como etanol como disolvente, se prefiere que el agente antifúngico de uso externo de la presente invención esté en forma de una solución monofásica. Cabe señalar que la expresión "solución monofásica", como se usa en el presente documento, se refiere a sustancias líquidas disueltas entre sí, en las que no se observa turbidez blanca, ni se observa cristal líquido ni cristal fino bajo una luz polarizada.

45 En el agente antifúngico de uso externo de acuerdo con la invención de la presente solicitud, la proporción del contenido de agua con respecto al del alcohol tal como el etanol es preferentemente de 1:99 a 4:6, más preferentemente de 5:95 a 3:7, y en particular, preferentemente de 1:7 a 3:4 a una proporción en masa. Además, cuando se incorpora un agente tensioactivo aniónico al agente antifúngico de uso externo de acuerdo con la

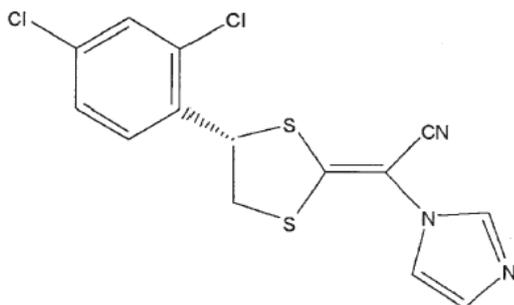
invención de la presente solicitud, la proporción preferida del contenido de tensioactivo aniónico con respecto al del alcohol es preferentemente de 1:99 a 4:6. Además, cuando se incorporan agua y un tensioactivo aniónico al agente antifúngico de uso externo de acuerdo con la invención de la presente solicitud, el agua y el tensioactivo aniónico se incorporan de manera que la proporción del agua con respecto al tensioactivo aniónico es de preferentemente 20:1 a 1:1.

Además, como efecto secundario, la formulación se puede realizar sin usar ningún material peligroso inflamable (petróleo de primera clase), tal como metiletilcetona. Se prefiere más una forma exenta de cualquier material peligroso inflamable debido a que se aumenta la versatilidad mediante dicha forma. Además, la adición del espesante a base de celulosa mejora la capacidad de absorción transdérmica, a la vez que mantiene la estructura estérica en un estado estable. Como espesante a base de celulosa que proporciona dicho efecto, se selecciona uno entre hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa. La cantidad de espesante a base de celulosa es de 0,01 a 5 % en masa con respecto a la cantidad total del agente antifúngico anteriormente mencionado de uso externo y, más preferentemente, de 0,1 a 2,5 % en masa para garantizar una forma de una solución monofásica. Cuando el contenido del espesante a base de celulosa es inferior a 0,01 % en masa, no cabe esperar ningún efecto de mejora de la capacidad de absorción transdérmica, y cuando el contenido es superior a 5 % en masa, se obtiene una formulación que no es adecuada para una amplia selección de aplicaciones debido a que la formulación tiene una viscosidad demasiado alta.

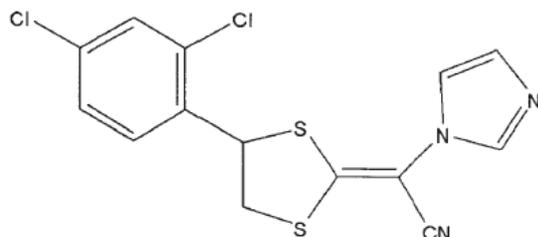


X = Cl

Fórmula general (1).



Fórmula general (2).



Fórmula general (3).

El agente antifúngico de uso externo de la presente invención puede contener, además de los ingredientes anteriores, ingrediente arbitrarios usados en general para los agentes cutáneos de uso externo. Los ejemplos

favorables de ingredientes arbitrarios incluyen: aceites y ceras tales como aceite de nuez de macadamia, aceite de aguacate, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de colza, aceite de sésamo, aceite de ricino, aceite de cártamo, aceite de semilla de algodón, aceite de jojoba, aceite de coco, aceite de palma, lanolina líquida, aceite de coco hidrogenado, aceite hidrogenado, cera de Japón, aceite de ricino hidrogenado, cera de abejas, cera de candelilla, 5 cera de carnauba, cera de ibota, lanolina, lanolina reducida, lanolina dura y cera de jojoba; hidrocarburos tales como parafina líquida, escualano, pristano, ozoquerita, parafina, ceresina, vaselina y cera microcristalina; ácidos grasos superiores tales como ácido oleico, ácido isoesteárico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido behénico y ácido undecilénico; alcoholes superiores tales como alcohol oleílico, alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol isoestearílico, alcohol behenílico, octildodecanol, alcohol miristílico y alcohol cetosteárico; 10 aceites de ésteres sintéticos tales como isoctanoato de cetilo, miristato de isopropilo, isoestearato de hexildecilo, adipato de diisopropilo, sebacato de dietilo, sebacato de diisopropilo, sebacato de di-2-etilhexilo, lactato de hexacetilo, malato de diisoestearilo, di-2-etil-hexanoato de etilenglicol, dicaprato de neopentilglicol, glicérido de ácido di-2-heptil-undecanoico, glicérido de ácido tri-2-etilhexanoico, tri-2-etilhexanoato de trimetilolpropano, triisoestearato de trimetilolpropano y eritrato-tetra-2-etilhexanoato de pentano; soluciones oleaginosas de aceite de silicona y similares, que no se clasifican dentro de las siliconas anteriormente mencionadas, tales como polisiloxanos 15 modificados incluyendo polisiloxano modificado con amino, polisiloxano modificado con poliéter, polisiloxano modificado con alquilo y polisiloxano modificado con flúor; tensioactivos aniónicos tales como jabones de ácidos grasos (tales como laurato de sodio y palmitato de sodio), laurilsulfato de potasio, alquil-sulfato-éter de trietanolamina y laurilfosfato de polioxietileno sódico; tensioactivos catiónicos tales como cloruro de trimetilamonio de estearilo, cloruro de benzalconio y óxido de laurilamina; tensioactivos anfóteros tales como tensioactivos anfóteros a base de imidazolina (tales como una sal 2-coccol-2-imidazolínio-hidróxido-1-carboxietiloxi-2-sódica), tensioactivos a base de betaína (tales como alquil-betaína, amido-betaína y sulfo-betaína) y acilmetil-taurina; tensioactivos no iónicos tales como ésteres de ácidos grasos de sorbitano (tales como monoestearato de sorbitano, monolaurato de sorbitano y sesquioleato de sorbitano), ácidos grasos de glicerina (tales como monoestearato de glicerina), ésteres 20 de ácidos grasos de propilenglicol (tales como monoestearato de propilenglicol), derivados de aceite de ricino hidrogenado, alquiléter de glicerol, ésteres de ácidos grasos de POE-sorbitano (tales como monooleato de POE-sorbitano, monoestearato de polioxietilensorbitano y monolaurato de polioxietilensorbitano), ésteres de ácidos grasos de POE-sorbitol (tales como monolaurato de POE-sorbitol), ésteres de ácidos grasos de POE-glicerol (tales como monooleato de POE-glicerol), ésteres de ácidos grasos de POE (tales como monooleato de polietilenglicol y diestearato de POE), PEO-alquiléteres (tales como POE-lauriléter, POE-éter oleílico y POE-éter 2-octildodecílico), éteres de POE-alquilfenilo (tales como POE-octilfeniléter y POE-nonilfeniléter), tipos plurónicos, POE/POP-alquiléteres (tales como POE/POP-2-deciltetradeciléter), tipos tetrónicos, derivados de aceite de ricino de POE/aceite de ricino hidrogenado (tales como aceite de ricino de POE y aceite de ricino hidrogenado de POE), éster de ácido graso de sacarosa y glicósido de alquilo; ingredientes hidratantes tales como carboxilato de pirrolidona de sodio, ácido láctico y lactato de sodio; ajustadores del pH tales como ácido fosfórico y ácido cítrico; polvos tales como mica, talco, caolín, mica sintética y sulfato de bario, cuyas superficies se pueden tratar; pigmentos inorgánicos tales como colcothar, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro negro, óxido de cobalto, azul ultramarino, azul hierro, 35 óxido de titanio y óxido de cinc, cuyas superficies se pueden tratar; agentes de brillo perlado tales como la mica titanio, hoja de escamas de pescado y oxiclورو de bismuto, cuyas superficies se pueden tratar; colorantes orgánicos tales como Rojo n.º 202, Rojo n.º 228, Rojo n.º 226, Amarillo n.º 4, Azul n.º 404, Amarillo n.º 5, Rojo n.º 505, Rojo n.º 230, Rojo n.º 223, Naranja n.º 201, Rojo n.º 213, Amarillo n.º 204, Amarillo n.º 203, Azul n.º 1, Verde n.º 201, Púrpura n.º 201 y Rojo n.º 204, que pueden estar lacados; polvos orgánicos tales como un polvo de polietileno, metacrilato de polimetilol, un polvo de nailon y un elastómero de organopolisiloxano; un absorbente ultravioleta a base de *p*-aminobenzoato; un absorbente ultravioleta a base de antranilato; un absorbente ultravioleta a base de salicilato; un absorbente ultravioleta a base de cinamato; un absorbente ultravioleta a base de benzofenona; un absorbente ultravioleta a base de azúcar; absorbentes ultravioletas tales como 2-(2'-hidroxi-5'-*t*-octilfenil)benzotriazol y 4-metoxi-4'-*t*-butildibenzoilmetano; alcoholes inferiores tales como etanol e isopropanol; vitaminas tales como vitamina A y sus derivados, vitaminas B tales como la clorhidrato de vitamina B<sub>6</sub>, tripalmitato de vitamina B<sub>6</sub>, dioctanoato de vitamina B<sub>6</sub>, vitamina B<sub>2</sub> y sus derivados, vitamina B<sub>12</sub> y vitamina B<sub>15</sub> y sus derivados, vitaminas E tales como el  $\alpha$ -tocoferol,  $\beta$ -tocoferol,  $\gamma$ -tocoferol y acetato de vitamina E, vitaminas D, vitamina H, ácido pantoténico, pantetina y quinona de pirroloquinolina; y disolventes tales como alcohol bencílico, triacetina, crotamitón, diésteres carbónicos tales como carbonato de proleno y salicilato de etilenglicol. Cuando el agente antifúngico de uso externo de la presente invención se aplica en la dermatitis seborreica, el agente antifúngico tiene preferentemente una viscosidad apropiada para prevenir que un medicamento se disipe por goteo a sitios distintos de la zona de 55 aplicación. Con este fin, un espesante a base de celulosa es un ingrediente esencial seleccionado entre hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, pudiéndose incorporar, cuando sea necesario, un agente gelificante tal como un copolímero de metilviniléter-anhídrido maleico, un solución de alcanolamina de resina acrílica, polivinilpirrolidona y un polímero de carboxivinilo que se puede modificar con un grupo alquilo.

En caso de añadirse, además de dicho espesante a base de celulosa, un agente gelificante distinto del espesante a base de celulosa, el espesante a base de celulosa y el agente gelificante distinto del espesante a base de celulosa se incorporan de manera que la cantidad total ascienda hasta preferentemente de 0,05 a 4 % en masa, y más preferentemente de 0,1 a 4 % en masa con respecto a la cantidad total del agente antifúngico de uso externo. En dicho aspecto, desde el punto de vista de la acción de potenciar la absorción transdérmica, la cantidad de espesante a base de celulosa está en un intervalo de preferentemente 0,01 a 5 % en masa, y más preferentemente de 0,1 a 65 2,5 % en masa con respecto a la cantidad total del agente antifúngico de uso externo. Esto se debe a que cuando la

cantidad es demasiado baja, puede que no se ejerza el efecto de impedir el goteo, y cuando el contenido es demasiado alto, se puede deteriorar una forma de solución monofásica como forma preferida de acuerdo con la invención de la presente solicitud, o el agente antifúngico de uso externo puede no administrarse a tejidos diana como los poros de la piel debido a la fuerza de gel demasiado alta.

- 5 Además, en el agente antifúngico de uso externo de la presente invención, se puede incorporar un disolvente inflamable, tal como metiletilcetona y *N*-metil-2-pirrolidona, excluyendo de los disolventes un alcohol tipificado por el etanol. El disolvente inflamable se incorpora en una cantidad de 1 % en masa o inferior con respecto a la cantidad total del agente antifúngico de uso externo, y se prefiere más la incorporación de disolvente esencialmente no inflamable. Esto se debe a que, incluso sin que exista dicho disolvente, en la construcción del agente antifúngico de uso externo de la invención de la presente solicitud, se puede obtener una forma de solución monofásica, pudiéndose eliminar los factores negativos tales como la posibilidad de causar una irritación e inflamabilidad poseídos por el disolvente. La expresión "disolvente inflamable", como se usa en el presente documento, se refiere a materiales inflamables especiales y petróleo de primera clase designados en virtud de la Ley de Defensa contra incendios.
- 10
- 15 El agente antifúngico de uso externo de la presente invención se puede producir mediante el tratamiento del ingrediente esencial mencionado anteriormente, del ingrediente preferido, del ingrediente arbitrario, y similares, de acuerdo con un método convencional, y por ejemplo, se produce preferentemente mediante dicho procedimiento como se muestra en los siguientes ejemplos. El agente antifúngico de uso externo de la presente invención producido como se ha descrito anteriormente se aplica a, por ejemplo, cosméticos que incluyen cuasifármacos, composiciones farmacéuticas para la piel de uso externo y productos cutáneos de uso externo y, en particular, se aplica preferentemente a medicamentos antifúngicos para la piel de uso externo. El agente antifúngico de uso externo se aplica preferentemente a medicamentos para la piel para la dermatitis seborreica de uso externo, que se aplican en una amplia selección de zonas y se administran en zonas sensibles a la irritación, porque las propiedades del agente antifúngico se pueden utilizar mucho. Sin embargo, el agente antifúngico de uso externo también se puede aplicar eficazmente para las micosis del cuerpo tales como tinea corporis, micosis de las manos y de los pies tales como tinea pedis y onicomicosis tales como tinea unguium, y por lo tanto, la aplicación del agente antifúngico en dichas micosis también pertenece al alcance técnico de la presente invención.
- 20
- 25

De aquí en adelante, la presente invención se describe con más detalle por medio de ejemplos. Sin embargo, huelga decir que la presente invención no se limita solo a dichos ejemplos.

### 30 Ejemplo 1

<Receta>

- Se disolvió luliconazol mediante la adición de una cantidad apropiada de etanol. A la solución resultante, se añadió hidroxipropilcelulosa ("HPC-H"; fabricada por Nippon Soda Co., Ltd.) gradualmente, se añadió más agua y se realizó la homogenización (Tabla 1). El producto resultante se definió como el Agente cutáneo A de uso externo. Un producto obtenido mediante la reducción de la cantidad de hidroxipropilcelulosa en el Agente cutáneo A de uso externo hasta 1,5 % en masa y la sustitución de la hidroxipropilcelulosa reducida por etanol se definió como el Agente cutáneo B de uso externo. Se preparó una solución de control añadiendo solamente etanol hasta 1,2 % en masa de luliconazol, y la solución se definió como el Agente cutáneo C de uso externo.
- 35

Tabla 1

### 40 Receta del Agente cutáneo A de uso externo

Ingrediente	% en masa
Luliconazol	1,2
Hidroxipropilcelulosa	1,8
Agua	23,7
Etanol	73,3
Total	100

Forma de las formulaciones: se confirmó una forma de solución monofásica y disuelta homogéneamente a través de un control visual. Se confirmó la sensación no irritante de la formulación.

<Ensayo de absorción transdérmica>

- 45 En una parte plantar de una pata trasera aislada de una cobaya, se aplicó el agente cutáneo de uso externo, y se

5 dejó todo reposar a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras ello, se limpió el agente cutáneo de uso externo de la zona de aplicación y, además, se retiró de la zona de aplicación hasta 5 veces con una cinta de celofán. Tras un cierto tiempo, se escindió la parte plantar, se desprendió la capa celular córnea, se formó una pieza de un cierto tamaño y se evaporó a sequedad bajo presión reducida durante 24 horas. Al producto seco obtenido, se añadió metanol, se extrajo el luliconazol como una medición diana en un homogenizador de ultrasonidos, y se filtró a través de un filtro. Tras ello, se midió la concentración de luliconazol de la capa celular córnea en las siguientes condiciones de análisis.

Tabla 2

Condiciones de análisis

10 Condiciones de HPLC

Columna	Wakosil II 5C18HG, 4,6 x 250 mm, 5 µm (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)
Fase móvil	5 mmol/l de solución acuosa de ácido fórmico - metanol (20:80, v/v)
Caudal	1,0 ml/min
Relación de separación	aprox. 2:8 (MS/MS: drenaje)
Cantidad inyectada	2 µl
Temperatura de la columna	45 °C
Temperatura de la muestra	5 °C

Condiciones de MS/MS

Método de ionización	ESI, modo de ión positivo		
	Compuesto	MS 1 (m/z)	MS 2 (m/z)
Ión medido	Luliconazol	354	150

Instrumento de medición: LC-MS-MS (fabricado por Micromass Limited).

15 La concentración en la capa celular córnea es la siguiente, y se reveló que la adición de hidroxipropilcelulosa aumentó la concentración de luliconazol en la capa celular córnea, y mejoró la capacidad de absorción transdérmica. Además, también se reveló que, cuando el contenido de hidroxipropilcelulosa se aumentó de 1,5 % en masa a 1,8 % en masa, se aumentó la cantidad de absorción transdérmica.

Tabla 3

Concentración en la capa celular córnea

Nombre de la formulación	Concentración de luliconazol en la capa celular córnea (µg/cm <sup>2</sup> )
Agente cutáneo A de uso externo	0,950
Agente cutáneo B de uso externo	0,577
Agente cutáneo C de uso externo	0,221

20

Ejemplo 2

<Receta>

5 Se disolvió luliconazol mediante la adición de una cantidad apropiada de etanol. A la solución resultante, se añadió hidroxipropilmetilcelulosa 2910 ("METOLOSE 60SH-4000"; fabricada por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) gradualmente, se añadió más agua y se realizó la homogenización (Tabla 4). El producto resultante se definió como el Agente cutáneo D de uso externo. Se preparó una solución de control añadiendo solamente etanol hasta 1,2 % en masa de luliconazol, y la solución se definió como el Agente cutáneo E de uso externo.

Tabla 4

Receta del Agente cutáneo D de uso externo

Ingrediente	% en masa
Luliconazol	1,2
Hidroxipropilmetilcelulosa 2910	1,2
Agua	23,6
Etanol	74
Total	100

10 Forma de la formulación: se confirmó una forma de solución monofásica y disuelta homogéneamente a través de un control visual. Se confirmó la sensación no irritante de la formulación.

La concentración en la capa celular córnea es la siguiente, y se reveló que la adición de hidroxipropilmetilcelulosa 2910 aumentó la concentración de luliconazol en la capa celular córnea, y mejoró la capacidad de absorción transdérmica.

Tabla 5

15 Concentración en la capa celular córnea

Nombre de la formulación	Concentración de luliconazol en la capa celular córnea ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )
Agente cutáneo D de uso externo	0,845
Agente cutáneo E de uso externo	0,221

### Aplicabilidad Industrial

20 Con la preparación del compuesto representado por la fórmula general (1) y el alcohol tal como el etanol, el agua y similares, y el espesante a base de celulosa, cada uno en una cantidad dentro de un cierto intervalo, se puede mantener la estabilidad de la estructura estérica del compuesto, y se puede mejorar la capacidad de absorción de la piel.

**REIVINDICACIONES**

1. Un agente antifúngico de uso externo, que comprende:

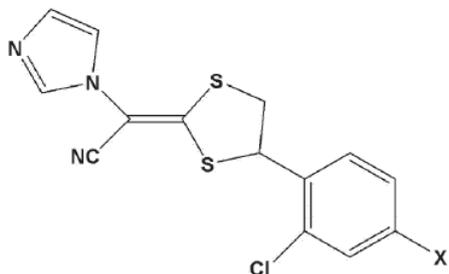
1) luliconazol representado por la fórmula (1);

2) de 50 a 95 % en masa de un alcohol;

5 3) de 0,1 a 35 % en masa de agua y/o un tensioactivo aniónico;

4) de 0,01 a 5 % en masa de un espesante a base de celulosa, en el que el espesante a base de celulosa se selecciona entre hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa; y

5) 1 % en masa o menos de un disolvente inflamable que comprende *N*-metil-2-pirrolidona y/o metiletilcetona, y excluyendo un alcohol, con respecto a la cantidad total del agente antifúngico de uso externo;



10 Fórmula (1);

X = Cl.

2. El agente antifúngico de uso externo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el agente antifúngico está en forma de una solución monofásica.

3. Uso de una composición que comprende:

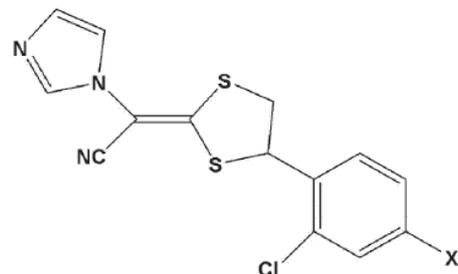
15 1) luliconazol representado por la fórmula (1);

2) de 50 a 95 % en masa de un alcohol;

3) de 0,1 a 35 % en masa de agua y/o un tensioactivo aniónico;

4) de 0,01 a 5 % en masa de un espesante a base de celulosa, en el que el espesante a base de celulosa se selecciona entre hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa; y

20 5) 1 % en masa o menos de un disolvente inflamable que comprende *N*-metil-2-pirrolidona y/o metiletilcetona, y excluyendo un alcohol, con respecto a la cantidad total de la composición, para uso externo en la producción de un agente antifúngico de uso externo.



Fórmula (1);

X = Cl.

25 4. El uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la composición está en forma de una solución monofásica.

5. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 y 4, en el que el agente antifúngico sirve para tratar una enfermedad seleccionada entre tiña, candidiasis, cromofitosis y dermatitis seborreica.

6. El uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la enfermedad es dermatitis seborreica.