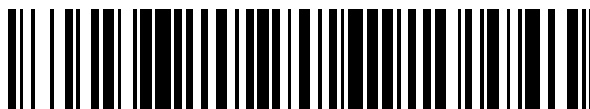


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 627 268**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4174 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 31/10 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.05.2007 PCT/AT2007/000227**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.11.2007 WO07131253**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.05.2007 E 07718439 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.03.2017 EP 2018164**

54 Título: **Aplicación de preparados de combinación que contienen antimicóticos**

30 Prioridad:

12.05.2006 AT 8262006

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.07.2017

73 Titular/es:

**NOE, CHRISTIAN (50.0%)
Riglergasse 4/4
1180 Wien, AT y
NOE-LETSCHNIG, MARION (50.0%)**

72 Inventor/es:

**NOE, CHRISTIAN y
NOE-LETSCHNIG, MARION**

74 Agente/Representante:

DURÁN MOYA, Carlos

ES 2 627 268 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

Aplicación de preparados de combinación que contienen antimicóticos

5 La invención se refiere a la aplicación de preparados de combinación que incluyen antimicóticos, para el tratamiento de micosis por *Candida*. Las levaduras, sobre todo la *Candida* spp. (*Candida albicans*), son patógenos oportunistas que solo producen patologías cuando se debilitan las defensas a nivel sistémico o local (por ejemplo: candidiasis bucal en enfermos de SIDA, pacientes con leucemia, personas en tratamiento con quimioterapia, lactantes; eccema intertriginoso en caso de Diabetes mellitus). Una excepción es la candidiasis vulvovaginal en mujeres por lo demás
10 sanas, si bien también en la candidiasis vaginal se dan una serie de factores que incrementan la virulencia del agente patógeno, pudiendo pasar de una colonización asintomática a una enfermedad sintomática si se da la correspondiente disposición en la persona.

15 La micosis vulvovaginal es una enfermedad muy frecuente, que en los últimos años también ha aumentado constantemente. Según las estimaciones más recientes al menos tres de cada cuatro mujeres padecen una vez en su vida una micosis vaginal. En el 5 % de los casos se produce un desarrollo crónico recidivante, que con frecuencia supone un perjuicio subjetivo grave para la paciente afectada. En particular, resulta dificultoso el tratamiento de la micosis vaginal durante el embarazo, pues en ese caso se dan factores propicios por parte de la paciente, por otro lado están limitadas en gran medida las opciones terapéuticas aplicables y, en tercer lugar, existe una necesidad
20 imperiosa de aplicar un tratamiento, pues de lo contrario se transmite la infección durante el parto al neonato.

Las candidiasis orofaríngeas, sin embargo, no solo son un problema en los neonatos con su sistema inmune inmaduro, sino también en pacientes con inmunodepresión, tales como los que padecen SIDA, personas en tratamiento con quimioterapia y pacientes con malignomas hematológicos. Tal como se ha mencionado, es sabido
25 que las enfermedades infecciosas atacan con facilidad a personas debilitadas e inmunodeprimidas, e incluso -tal como ocurre con muchas enfermedades producidas por *Candida* spp- simbioses inofensivos se convierten en agentes patógenos.

30 Sin embargo, este hecho no se ha tenido en cuenta suficientemente en ningún en el concepto terapéutico hasta ahora en el sentido de la mecánica. Hasta ahora no se ha permitido ningún medicamento ni combinación de sustancias farmacológicas dentro de un medicamento que combine, tal como se ha explicado, el "ataque" inmediato al hongo a la vez que las reacciones fisiológicas del paciente para reducir o eliminar a nivel celular la infecciosidad del agente patógeno.

35 El tratamiento de la candidiasis cutánea y mucocutánea se realiza actualmente exclusivamente aplicando antimicóticos, los cuales actúan, dependiendo de la forma de dosificación, a modo fungistático o fungicida, y se aplican según su principio activo de forma sistémica o local.

40 Para el tratamiento de las micosis por *Candida*, tales como candidiasis de la cavidad bucal o la micosis vaginal, hay un gran número de medicamentos permitidos con efecto antimicótico, mayormente para el tratamiento tópico, pero también sistémico. El mecanismo del efecto farmacológico de casi todos los medicamentos utilizados es sobradamente conocido. La mayoría de ellos se centran de forma parecida en los mecanismos conocidos del organismo en sí (bacteria u hongo) que produce la infección. Así pues, una serie de medicamentos de este tipo actúan inhibiendo la biosíntesis del ergosterol (vía de la biosíntesis del isoprenoides). El medicamento intenta inhibir
45 o eliminar el hongo mediante procedimientos fisiológicos que se diferencien en la mayor medida posible del metabolismo humano.

En el documento WO 00/56353 A2 se propone la utilización de péptidos derivados de hormona estimulante de alfa-melanocitos para el tratamiento de candidiasis vaginal.

50 El documento EP 1 637 132 A1 se refiere a compuestos para el tratamiento de pie de atleta en deportistas.

El documento EP 0 592 348 A1 presenta compuestos para el tratamiento de enfermedades oftálmicas.

55 En el documento WO 2005/117831 A1 se describen preparados que contienen posaconazol para la inyección en tratamientos antimicóticos.

Según el documento WO 00/48633 A1 se propone el uso de anticuerpos contra proteínas hidrófobas para combatir las candidiasis.

60 El documento US 2003/181384 A1 concierne a la administración de péptidos trefoil para evitar daños en el epitelio, que pueden haberse producido a causa de infecciones. Levy (Rev. fr. Gynecol. Obstet. 84 (1989), 779-781) recomienda las soluciones vaginales antiinflamatorias de aplicación local con bencidamina para la eliminación mecánica de colonias de hongos.

65 El documento WO 95/17165 A hace referencia a las composiciones farmacéuticas tópicas con una estética mejorada

que se aplican para la transmisión de principios activos antimicrobianos.

En Klotz, *Infection and Immunity* 62(4) (1994), 1497-1500 se muestra que la prostaglandina I₂ inhibe la adhesión de *Candida albicans* en células endoteliales.

En Hoffmann y otros, *Expert Opinion on Investigational Drugs* 11(3) (2002), 1354-3784 se describe la seguridad y eficacia de voriconazol, un antimicótico triazol, estructuralmente emparentado con el fluconazol pero que presenta mayor eficacia.

Kruszewska y otros, *Acta Poloniae Pharmaceutica*, Polish Pharmaceutical Society, Warsaw, PL 59 (2002), 436-439 caracterizan la actividad antimicrobiana de los principios activos "no antibióticos".

Para la candidiasis vaginal, sobre todo con desarrollo crónico, no existe en la actualidad entre todo el espectro de sustancias activas disponibles un tratamiento satisfactorio. Esto es particularmente aplicable cuando la enfermedad aparece durante el embarazo.

Los factores moleculares que explican la disposición personal se desconocen en detalle, por lo que no existe hasta el momento ningún medicamento ni combinación de sustancias activas en un medicamento que considere un "ataque" inmediato al hongo a la vez que las reacciones fisiológicas del paciente para reducir o eliminar a nivel celular la infecciosidad del agente patógeno. Por este motivo existe la necesidad perentoria de tratamientos para micosis por *Candida* que hasta el momento no pueden tratarse con éxito mediante antimicóticos convencionales. En particular, se pretende tratar candidiasis que, por un lado, producen infecciones en la mucosa, sobre todo candidiasis vulvovaginal, candidiasis orofaríngea, y por otro lado, candidiasis sobre piel previamente dañada (macerada), como dermatitis del pañal y eccema intertriginoso. Además, este tipo de tratamiento está previsto que también permita tratar micosis vulvovaginales en embarazadas, que requiere una aplicación de medicamentos especialmente cuidadosa.

En consecuencia, la presente invención se refiere a un medicamento de combinación, que contiene

- un principio activo antimicótico, siendo este clotrimazol o miconazol, y
- un antiflogístico no esteroide (AINE) con una inhibición suficiente de COX1, definida por la exclusión de combinaciones con una relación de COX1/COX-2 (IC₅₀, microM) >20 y siendo el AINE diclofenaco o ácido mefenámico, para la aplicación tópica en casos de candidiasis de los tipos vulvovaginal, orofaríngea, dermatitis del pañal y eccema intertriginoso, presentado en forma de ungüento, crema, supositorio vaginal, comprimido vaginal, bucal o sublingual, polvo o aerosol.

Las micosis que preferiblemente se han de tratar según la invención tienen en común que tanto la aparición como la continuidad de la enfermedad están influidas no solo por el agente patógeno sino también en gran medida por el organismo afectado (el paciente). Aparte de que, en general, un paciente con un sistema inmune debilitado tiende en mayor grado a padecer enfermedades, lo que tiene una especial importancia en este contexto son los mecanismos de la infecciosidad. No ha sido hasta los últimos años, que este tipo de conceptos se han estudiado en mayor medida en la investigación de antiinfectivos.

El primer paso que determina la infecciosidad cuando un agente patógeno ataca una célula es el acoplamiento del agente patógeno a la membrana plasmática de una célula. Se conoce, en principio, una pluralidad de sistemas diferentes de moléculas de adhesión que conectan mediante una interacción entre células. La capacidad general de los agentes patógenos de adherirse a epitelios y endotelios se produce asimismo por la interacción de moléculas de adhesión. Para determinados agentes patógenos, determinados órganos y en determinados cuadros clínicos se prevé una composición especial de las moléculas de adhesión implicadas. En las infecciones en general y las infecciones por hongos en particular, sin embargo, solo se ha publicado de forma fragmentada sobre factores de adhesión participantes sin haber llegado realmente a resumir un concepto global ni a haber encontrado un inicio de concepto terapéutico. La presente invención se fundamenta en el hallazgo de que las mismas moléculas de adhesión que desempeñan una función importante en la adhesión de los trombocitos durante la coagulación de la sangre y cuya expresión es inducida por derivados del metabolismo del ácido araquidónico (entre otros: factor de Willebrand, vitronectina, fibronectina e integrinas), son inducidas en el marco de la transformación hacia la patogenicidad por factores adjuntos o el agente patógeno mismo y aprovechadas posteriormente por los agentes patógenos oportunistas primarios para la adhesión.

Se conoce desde hace tiempo que los hongos *Candida* sufren bajo el influjo de las prostaglandinas una transformación morfológica desde el brote a la hifa, que conlleva un aumento del crecimiento. Las prostaglandinas son derivados del ácido araquidónico. El principio activo de la clase de medicamento de los AINE, que se aplica sobre todo en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y reumáticas, actúa en primer lugar en la inhibición de la biosíntesis de las prostaglandinas.

La influencia de AINE en el desarrollo de hongos se ha recogido mediante experimentos in vitro (Scott y otros,

Antimicrob. Ag. Chemother. 39 (12) (1995), 2610-2614; Tariq y otros, Antimicrob. Ag. Chemother. 39 (12) (1995), 2615-2619; Yucesoy y otros, J. Chemother. 12 (2000), 385-389). En esta combinación de antimicóticos se ha observado en ciertos casos un incremento del efecto antimicótico, aunque -por otro lado- también se ha establecido de forma igualmente explícita la denominación de "efecto de paradoja", porque en determinadas concentraciones y combinaciones *in vitro* se da, en vez de la inhibición, un crecimiento mayor (Arai y otros, Mycoses 48 (2005), 38-41). En este contexto, los efectos de ibuprofeno en combinación con diferentes antimicóticos presentaron grandes diferencias (Tariq y otros, 1995). Las cepas sensibles al fluconazol de *C. albicans* no mostraron en el sistema *in vitro* una mejor respuesta a una combinación de ibuprofeno con fluconazol (Arai y otros, 2005). Los resultados de los ensayos *in vitro* ilustran de forma global que el crecimiento de los hongos depende de los efectos de la cepa determinada de hongos, pero que esto no permite ninguna deducción sobre la eficacia medicinal en el lugar de la infección por hongos, ni en el sentido positivo ni en el negativo.

Puesto que en los experimentos habituales *in vitro* sobre los efectos antimicóticos de determinadas sustancias o combinaciones de sustancias no se tiene en cuenta la respuesta fisiológica del huésped, es mínima la posibilidad de abordar cuestiones como cuál es el papel que desempeña la adhesión entre células en la infección en general o cuáles son las modificaciones del epitelio o endotelio del huésped.

Por otro lado, en la literatura científica pertinente se considera que la resistencia al tratamiento de la vulvovaginitis por *Candida*, crónica y recidivante, se debe, entre otros, a la acumulación de determinadas subespecies de *Candida* (sin aportar, no obstante una idea global concluyente). Y justamente para esas subespecies no existen resultados *in vitro*.

Una condición para la expansión en forma de capas es, por ejemplo en el caso de la *Candida*, de hecho la transformación de la forma de crecimiento, desde la forma de brote a la de hifa. Esto aumenta notablemente la patogenicidad de los agentes patógenos. La formación de hifas es favorecida por la prostaglandina E2, que es formada por otro lado en el marco del desarrollo de la inflamación por la célula endotelial / epitelial del paciente. En el desarrollo de la enfermedad también desempeña un papel importante el aumento de formación de mucosidad.

Si se dan determinadas condiciones favorables en el microentorno, como por ejemplo una debilidad en el sistema inmune, pero también ciertas condiciones hormonales o disposiciones genéticas del paciente o, por otro lado, debido a la percepción del quórum, es posible que algunos agentes patógenos, como es concretamente también el caso en ciertas especies de *Candida*, cubrir la piel, mucosa o la región del endotelio formando una capa cerrada. Esto no solo conduce a un agravamiento de la enfermedad, sino que la transformación de la forma al crecer modifica la capacidad de combatir al agente patógeno mediante métodos de tratamiento local. Los agentes patógenos con esta forma resultan casi imposibles de combatir con los antimicóticos de aplicación local. Esto conduce a la cronicación y la necesidad de pasar de un tratamiento local a uno sistémico. Un tratamiento antimicótico sistémico, sin embargo, resulta con frecuencia perjudicial por su espectro de efectos secundarios, y en el caso de las embarazadas queda completamente excluido debido a sus efectos teratogénicos. Pero incluso aplicando un tratamiento sistémico para combatir la vulvovaginitis crónica y recidivante por *Candida* spp. (con *Candida albicans* y *Candida glabrata* como agente patógenos más frecuentes) las pacientes con vulvovaginitis crónica y recidivante no consiguen curarse y padecen varias recidivas al año.

La presente invención se basa en el hallazgo hasta ahora desconocido pero fundamental para la infecciosidad de que las levaduras se valen al conectarse con células epiteliales (o endoteliales) de los mecanismos propios basados en el ácido araquidónico, mediante los cuales el organismo normalmente reacciona a elementos nocivos dañinos para las células.

Como es sabido, el ácido araquidónico se transforma por la vía de la ciclooxigenasa no solo en prostaglandinas, sino también en tromboxano y prostaciclina. Bajo la influencia del tromboxano se agregan los trombocitos y se adhieren a la membrana dañada para sellarla. Para permitir una adhesión no solo se presentan diferentes moléculas de adhesión del trombocito, sino que también el endotelio se prepara para la adhesión. A nivel molecular, estos efectos se transfieren sobre todo a través de moléculas de adhesión, como por ejemplo mediante el factor de Willebrand. Los procesos que se producen durante la adhesión tienen lugar simultáneamente de forma coordinada en los trombocitos y el endotelio vascular. Son fundamentales dos derivados de la cascada del ácido araquidónico que desempeñan un papel decisivo de oponentes en el proceso de la coagulación sanguínea: aparte del tromboxano, que provoca la agregación de trombocitos, está el "oponente", la prostaciclina, que evita que se extienda la reacción indebidamente. La biosíntesis del tromboxano y la prostaciclina se activa mediante diferentes enzimas.

La síntesis del tromboxano se produce mediante la ciclooxigenasa-1(COX1), la de la prostaciclina por vía de la ciclooxigenasa-2 (COX2).

Un elemento esencial en la infección mediante hongos es la presencia de una serie de analogías mecánicas en la interacción entre hongo y huésped y la interacción entre trombocitos y endotelio. Esto significa principalmente que en las células huésped se producen procesos inflamatorios de forma previa o simultánea a la infección por hongos, es decir a la transformación de agentes apatógenos o facultativamente patógenos en patógenos (por ejemplo, Filler y otros, Inf. Immun. 64 (1996), 2609-2617; Cannom y otros, J. Inf. Dis. 186 (2002), 389-396), que están controlados

por la cascada de ácido araquidónico o que la adhesión del hongo solo se hace posible al producirse previamente procesos inflamatorios en las células huésped. La adhesión de los hongos en las células huésped se produce por parte de los hongos mediante las hifas, por parte de las células huésped fundamentalmente mediante un mecanismo que depende del ácido araquidónico aprovechando la molécula de adhesión que se expresa en estas circunstancias en la célula huésped, como por ejemplo el factor de von Willebrand, vitronectina, fibronectina o diferentes integrinas.

La previsión de diclofenaco y ácido mefenámico como inhibidor de la adhesión de las células epiteliales o endoteliales en un preparado de combinación según la presente invención es por lo tanto un elemento esencial para que el antimicótico pueda actuar en el área infectada en las micosis por *Candida* tratadas según las especificaciones de la invención. La naturaleza del inhibidor de la adhesión de las células epiteliales o endoteliales en realidad no es crítica, la elección se rige en general por los puntos de vista galénicos para conseguir (para favorecer) el efecto óptimo del principio activo antimicótico. El principio activo antimicótico y el inhibidor de la adhesión de las células epiteliales o endoteliales se optimizan por ello también en función de sus propiedades fisicoquímicas en el preparado de combinación. Este inhibidor de la adhesión, acorde con la invención, influye en el metabolismo del ácido araquidónico, de tal modo que el combinado preparado según la invención puede actuar de forma sinérgica sobre la infección por hongos en el lugar de la infección y aprovechando los mecanismos del ácido araquidónico propios del paciente.

Por ello se elige un inhibidor de la adhesión de las células epiteliales o endoteliales de un antiflogístico no esteroide (AINE), el diclofenaco o el ácido mefenámico con una inhibición suficiente del COX1, que por un lado resulta de la actividad intrínseca, y por el otro de la medida en que se produce la selectividad de la inhibición de COX1 frente a COX2 en condiciones terapéuticas. Esto significa que todas las sustancias que presentan una inhibición más selectiva que COX2, como por ejemplo meloxicamo o diclofenaco, no son adecuados de acuerdo con la invención (como tampoco lo son todas aquellas sustancias que no fomentan una actividad o efectos en el metabolismo del ácido araquidónico). La determinación en números se realiza, por ejemplo mediante la proporción de COX1/COX2 de los valores IC50, si bien difiere con el método aplicado. Las conexiones adecuadas pueden, por ejemplo, definirse según los datos de K. Brune y otros (Deutsches Ärzteblatt 97, (26) 2000, A-1818/B-1538/C-1434) en números gracias a una relación COX1/COX2 (IC50) ≤ 20 .

La comercialización de estos AINE ya está actualmente autorizada por las autoridades sanitarias. Los AINE contenidos en el preparado de combinación de acuerdo con la invención inhiben la agregación de trombocitos.

Esto no solo ocurre por la evitación de la expresión de moléculas de adhesión adecuadas, sino —sobre todo— por la activación / ampliación de la destrucción de estas moléculas de la superficie. La aplicación según esta invención de combinaciones de este tipo junto un antimicótico evita, por lo tanto, la infección a la vez que el desarrollo de la infección producido por procesos inflamatorios que se han desencadenado durante el desarrollo de la infección. El descubrimiento de que un proceso tan complejo como es la adhesión de un hongo al endotelio del huésped puede influirse mediante sustancias activas de una clase conocida ya hace tiempo no se había producido hasta ahora y conforma el fundamento de los preparados de combinación con los que se ha podido obtener resultados clínicos sorprendentes aplicando la presente invención, en particular en las micosis por *Candida* descritas, que resultaban hasta ahora imposibles o muy difíciles de tratar.

Las combinaciones de medicamentos según la invención están indicadas para su aplicación tópica (en las mucosidades o también zonas de la piel muy inflamadas, como por ejemplo en la micosis del pañal o el eccema intertriginoso) en el tratamiento de micosis (vulvovaginitis, candidiasis orofaríngea, dermatitis del pañal, eccema intertriginoso), y constan, tal como se ha mencionado, de un antimicótico y un antiinflamatorio no esteroide (AINE) con una inhibición suficiente de COX1, definido por la exclusión de combinaciones con una relación de COX1/COX-2 (IC50, microM) >20 .

Eso no significa que todos los AINE sean combinaciones adecuadas para el preparado de combinación acorde con la presente invención, puesto que dependiendo del perfil que tengan los AINE (inhibidores de COX1 o inhibidores de COX2) su efecto será favorecer (COX2) o inhibir (COX1) la adhesión. Por este motivo se fracasa al tratar enfermedades dermatológicas con una combinación que contiene inhibidores selectivos de COX2 (tal como se ha divulgado, por ejemplo, en la patente US 2005/0014729 A) tratando de perseguir el objetivo terapéutico de la presente invención, que consiste en conseguir la reducción de la adhesión en el endotelio o epitelio del paciente. Los inhibidores altamente selectivos de COX2 o los medios antiinflamatorios que no reaccionan al mecanismo del ácido araquidónico (como por ejemplo la bencidamina (Riboldi y otros, Br. J. Pharmacol. 140 (2003), 377-383)) no son combinaciones relevantes en el sentido de la presente invención.

La selectividad de los AINE diclofenaco y ácido mefenámico se expresa, por ejemplo mediante la proporción de las IC 50 (microM) COX1/COX2, si bien los valores dependen generalmente del sistema de ensayo farmacológico aplicado y difieren en gran medida, por lo que en aplicación de la invención se determinan numéricamente los valores de forma correspondiente con los datos de K. Brune y otros (Deutsches Ärzteblatt 97, (26) 2000, A-1818/B-1538/C-1434).

Es esencial para la eficacia terapéutica que la inhibición de COX1 (valor absoluto de la IC 50) sea suficiente en la correspondiente dosis terapéutica administrada. La mayoría de los AINE son inhibidores mixtos de COX1/COX2. Mientras se dé una inhibición suficiente de COX1, será bienvenida la inhibición de COX2 (por la supresión del dolor). Por este motivo, las AINE sin preferencia por las COX2 o con preferencia reducida resultan sustancias aplicables en el sentido de la presente invención. Sin embargo, no resultan adecuados los inhibidores (altamente) selectivos de COX2, que en condiciones terapéuticas (dosificación) desarrollan un efecto de COX1 muy bajo o nulo. Los inhibidores selectivos COX2, al contrario, pueden incluso influir negativamente el cuadro clínico por lo que deben evitarse en el marco del tratamiento acorde con la presente invención. Por ello debe excluirse de acuerdo con la presente invención aquellos AINE que presenten en la relación de COX1/COX2 un valor >20 (en relación con la literatura arriba mencionada) (para los inhibidores COX2 altamente selectivos aprobados se obtiene valores superiores a 100, por ejemplo Celecoxib, Rofecoxib, Valdecoxib y Etoricoxib).

La importancia particular de la combinación según la invención de antimicótico y diclofenaco o ácido mefenámico depende directamente de la magnitud del efecto del segundo componente, que contribuyen principalmente al efecto terapéutico mediante un efecto inhibidor de la adhesión en el endotelio o epitelio del paciente. Por este motivo resulta de importancia especial tener en cuenta que el concepto de “enfermedades cutáneas” abarca un amplio campo de tejido cutáneo de estructura completamente diferente: desde la uña de un adulto a la mucosa de un niño pequeño. Todas las enfermedades mencionadas como indicaciones preferentes para el preparado de combinación según la presente invención (candidiasis vulvovaginal, candidiasis orofaríngea, dermatitis del pañal y eccema intertriginoso), tienen en común que la superficie de las áreas de tejido afectado permite la adhesión de colonias de hongos debido a la expresión de las correspondientes moléculas de adhesión. El preparado de combinación basado en la invención sirve para el tratamiento de micosis, preferiblemente para el tratamiento de micosis por Candida, que de forma típica aparece en los tipos de piel mencionados, es decir mucosas del tracto urogenital y el área orofaríngea, así como en piel exterior previamente dañada (macerada, lesionada o modificada por una inflamación).

Por ese motivo no es objeto de la presente invención la realización de un tratamiento mediante el preparado de combinación según la invención de enfermedades dermatofitas (EP-1 390 031-B1), que colonizan las capas córneas de la epidermis, pues en ese caso es claramente inferior la contribución al éxito del tratamiento, que se centra en la evitación de la adhesión del hongo al epitelio del huésped, no dándose pues el efecto al que aspira la invención. Lo mismo es aplicable, por ejemplo, a las micosis de uña (WO 2000/028821 A1), donde la aplicación del preparado de combinación basado en la invención no consigue su cometido, pues en este caso no se da la sinergia sorprendente de los dos componentes del preparado según la invención (en una medida según la invención), en particular porque en ese caso el estado del epitelio, en comparación con las particularidades del tratamiento de estas enfermedades, en particular el difícil “acceso” del tratamiento resulta de importancia secundaria.

Si se compara el tratamiento tópico según la invención aplicando el medicamento de combinación descrito en mucosas o piel externa previamente dañada con el tratamiento de enfermedades de la piel normal o más queratinizada y sus anexos no solo resultan suficientes, por lo general, unas concentraciones considerablemente más bajas del principio activo, sino que también se aprecia una mejoría en un periodo mucho más corto (desde minutos a pocas horas en vez de días a semanas al aplicar los métodos de tratamiento actualmente habituales) para alcanzar una mejoría significativa de los síntomas subjetivos y objetivos de la enfermedad. Esto demuestra que la baja dosificación del principio activo inhibidor de la adhesión supone una considerable ventaja de la presente invención. Este rápido efecto surge exclusivamente debido a los procesos que tienen lugar en la piel o superficie de la mucosa modificada por la inflamación por lo que no es predecible ni, en principio detectable, ni en ensayos in vitro ni mediante exploraciones en la piel exterior no inflamada. Puesto que el efecto tremendamente aumentado solo se produce en función de unos mecanismos en la superficie expuesta del órgano afectado (expresión y rechazo de los puntos de adhesión), no puede determinarse en particular tampoco este efecto mediante experimentos in vitro. De hecho se ha observado que los experimentos in vitro, dependiendo de la cepa de hongos utilizada, la dosificación y las combinaciones de medicamentos utilizados han dado resultados de lo más contradictorio. En este contexto cabe anotar también que la combinación de fluconazol con ibuprofeno no presentaba ningún efecto de sinergia en las cepas sensibles al fluconazol en el experimento in vitro (Arai y otros, 2005). El efecto que puede obtenerse con el preparado de combinación basado en la invención tampoco puede deducirse por esta vía (mediante experimentos in vitro). Lo mismo ocurre en la administración sistémica del preparado de combinación según la invención, en particular con el AINE elegido de acuerdo con esta invención, pues no puede esperarse un efecto correspondiente por motivos farmacocinéticos, ni siquiera con la dosis habitual y mucho menos con las dosificaciones bajas posibles con la presente invención.

La dosis baja necesaria está asimismo condicionada por el hecho que el inhibidor de la adhesión a las células epiteliales o endoteliales actúa tanto sobre el hongo como el epitelio del paciente.

Esto permite un tratamiento en lactantes y embarazadas.

El efecto del medicamento de combinación según la presente invención se basa, por lo tanto, en

1. la inhibición del crecimiento del agente patógeno
2. la inhibición de la adhesión del agente patógeno en la célula huésped,

3. la supresión de la inflamación aguda y los síntomas de dolor mediante la inhibición de la síntesis de prostaglandina en el organismo afectado,
4. la obstaculización de la aparición de factores favorecedores en el entorno local de la adhesión en la célula huésped tras la transformación del agente patógeno y, en consecuencia, la evitación del empeoramiento del cuadro clínico y
5. la ruptura de los mecanismos patógenos en caso de empeoramiento o cronificación,

donde de 2. a 5. la transmisión es a través del diclofenaco o ácido mefenámico (que actúa en la cascada de ácido araquidónico) y en 1. de forma correspondiente al mecanismo de actuación del micótico utilizado.

Esto permite ofrecer un concepto de tratamiento totalmente nuevo en comparación con el estado actual de la técnica, que, además de la eficacia ya sorprendente en caso de candidiasis vulvovaginal (crónica y recidivante), candidiasis orofaríngea, dermatitis del pañal y eccema intertriginoso, destaca por las siguientes ventajas y efectos en comparación con el estado actual de la técnica:

1. permite el tratamiento local,
2. en caso de cronificación muestra una clara reducción de la tendencia a la recidiva,
3. el efecto inicia de forma notablemente acelerada,
4. dosificación del antimicótico significativamente menor
- y
5. eliminación inmediata del dolor.

Ad 1. Cuando se dan factores facilitadores, en particular también para un empeoramiento o cronificación, por ejemplo una inmunosupresión, factores hormonales y genéticos, se inhibe de acuerdo con la presente invención el mecanismo patogénico sobre el que se fundamenta la disposición de la enfermedad. La enfermedad puede controlarse sin un tratamiento sistémico o curarse. La evitación de pasar a un tratamiento sistémico (que con frecuencia se produce también con la aplicación de medicamentos más fuertes) es importante tanto cuando se da un embarazo, como cuando se trata de pacientes con SIDA, leucemia o en tratamiento con quimioterapia, pues supone una considerable disminución de la exposición del paciente tanto desde el punto de vista subjetivo (conformidad) como objetivo (carga para el metabolismo). La vulvovaginitis crónica recidivante durante el embarazo es casi imposible de controlar con el esquema terapéutico convencional, pues la aplicación sistémica de los micóticos de administración oral (fluconazol) está absolutamente contraindicado en el embarazo.

Ad 2. También en el desarrollo crónico y recidivante (en particular en el caso de vulvovaginitis por infecciones con Candida) se interrumpe el mecanismo patogénico sobre el que se fundamenta y, en vez del tratamiento sistémico de larga duración es posible aplicar un tratamiento tópico.

Ad 3. Frente al tratamiento habitual hasta la actualidad se produce el inicio del efecto de forma notablemente acelerada, es decir, en cuestión de minutos (vulvovaginitis) a horas (candidiasis orofaríngea) frente a los días a meses (hasta nunca) que requiere el tratamiento habitual.

La diferencia estriba fundamentalmente en la duración del tratamiento, el esquema terapéutico depende en primera línea del periodo de desintegración de los medicamentos aplicados. A modo de ejemplo, puede mostrarse la diferencia mediante la vulvovaginitis crónica recidivante:

Aplicación según la invención:

Tratamiento inicial: 3-5 veces al día, aplicación local de la combinación de medicamentos en forma de ungüento o mediante otra forma de medicamento de aplicación local a lo largo de tres a cinco días; En caso de un regreso de las molestias, aplicar localmente 2-3 veces al día durante un día (los intervalos sin recidivas son cada vez más largos si la aplicación es continua).

En contraste a este esquema, el esquema terapéutico actual (fuente: Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe):

Tratamiento inicial:

Fluconazol 150 mg oral 1 o 2 a la semana durante 4-6 semanas;
a continuación

Fluconazol 150 mg oral 1 cada 2 semanas durante 2 a 3 meses;
a continuación

Fluconazol 150 mg oral 1 cada 4 semanas durante 4 a 6 meses. Tras finalizar se producen recidivas en aproximadamente un 50 % de los casos, como antes del tratamiento.

Ad 4: Debido al efecto potenciado puede reducirse la dosis total del antimicótico considerablemente. En caso de una micosis vulvovaginal no complicada puede partirse de una dosis total reducida en un 50% basándose en un

tratamiento de una duración reducida. En la micosis orofaríngea, la reducción puede suponer hasta un 66%.

Ad 5: En casos clínicos a menudo extremadamente agudos y dolorosos, se consigue una eliminación inmediata del dolor y una reducción de la hinchazón mediante una aplicación tópica simultánea de AINE y el antimicótico si la carga total del organismo es inexistente o mínima pues los AINE (antiinflamatorios no esteroideos) presentan efectos secundarios a nivel sistémico. Tal como se ha mencionado, la base del tratamiento según la invención es la averiguación de que la expresión de determinadas moléculas de adhesión en la superficie del tejido del organismo u órgano enfermo es una condición fundamental para la colonización de las levaduras. La combinación de antimicóticos convencionales y los inhibidores de la adhesión a las células epiteliales o endoteliales actúa por ello directamente en el proceso patogenético. Los inhibidores de la adhesión a las células epiteliales o endoteliales son, tal como se ha mencionado, sustancias que dificultan o evitan la adhesión de los agentes patógenos en las células epiteliales o endoteliales y la formación de una colonización en forma de capa en el área del epitelio o endotelio. Por la naturaleza misma de la molécula de adhesión responsable resulta que su expresión se bloquea mediante principios activos que intervienen de una determinada manera en el metabolismo de las prostaglandinas. La aplicación combinada según la presente invención de sustancias con efectos antimicóticos e inhibidores de la adhesión a las células epiteliales o endoteliales tiene como resultado una potenciación del efecto terapéutico. El periodo de tratamiento se acorta considerablemente e incluso es posible un tratamiento local en casos en que hasta el momento solo un tratamiento sistémico parecía tener buenas perspectivas de éxito. Además, este tipo de combinación de medicamentos es eficaz en casos completamente resistentes a tratamientos con medicamentos disponibles en la actualidad.

El objeto de la invención es por lo tanto la aplicación del medicamento de combinación en la presente invención para la aplicación tópica en mucosas y áreas de la piel con gran inflamación o maceradas para el tratamiento de micosis, preferiblemente las producidas por *Candida* spp. (vulvovaginitis, candidiasis orofaríngea, dermatitis del pañal, eccema intertriginoso).

La aplicación del preparado de combinación basado en la presente invención se realiza exclusivamente de forma local (ungüentos, comprimidos y supositorios vaginales) sobre la piel y mucosas. La dosificación del antimicótico (preferiblemente clotrimazol) se realiza en la concentración habitual hasta la actualidad, si bien se realiza una reducción a la mitad de la dosis total diaria y una disminución clara de la duración total del tratamiento (de 7 a entre 2 y 3 días). El AINE se suministra en 1/5 a 1/100 de la dosis máxima diaria junto con el ungüento o la tableta vaginal, etc.

En el tratamiento tópico de un medicamento de combinación según la presente invención, tal como se ha mencionado antes, son suficientes cantidades totales considerablemente menores de los principios activos en comparación con la monoterapia antimicótica; incluso el componente de AINE se aplica en una concentración significativamente menor que en todas las demás indicaciones, para las que se utiliza hasta la actualidad medicamentos con ese tipo de sustancias. Esto permite también aplicar el tratamiento a lactantes y embarazadas.

Se alcanza en un periodo esencialmente más corto (desde minutos a pocas horas en vez de días a semanas al aplicar los métodos de tratamiento actualmente habituales) una mejoría significativa de los síntomas subjetivos y objetivos de la enfermedad. Este rápido efecto surge exclusivamente debido a los procesos que tienen lugar en la superficie de la mucosa y lo causa el efecto de los derivados del ácido araquidónico en la superficie de órgano, por lo que no pueden comprobarse ni por medio de ensayos in vitro ni exploraciones en la piel externa normal.

La naturaleza del preparado de combinación basado en la invención aplicable no es crítica en principio. Por norma se aplica siempre una pareja combinada optimizada, refiriéndose esta optimización sobre todo al espectro antimicótico del antimicótico, la galénica y las interacciones fisicoquímicas del antimicótico con el inhibidor de la adhesión a las células epiteliales o endoteliales.

Obviamente son preferibles los principios activos antimicóticos para los que ya existe una autorización para su comercialización por parte de las autoridades sanitarias.

En este sentido, se ha usado en el preparado de combinación según esta invención los principios activos antimicóticos clotrimazol o miconazol.

Preferiblemente se fabrica el medicamento de combinación según la presente invención en forma de ungüento, crema, loción, gel, tintura, solución, supositorio vaginal, comprimido vaginal, bucal o sublingual, jarabe o suspensión, polvo, spray o aerosol. Según una forma de realización preferida de la presente invención, el medicamento de combinación descrito puede estar provisto de un portador inerte, en particular un anillo vaginal, un diafragma o un tampón.

La invención se describe en mayor detalle mediante los siguientes ejemplos sin estar limitada a ellos.

Estudios y resultados en humanos: ejemplos de casos

El concepto terapéutico según la presente invención se ha probado hasta el momento en el marco de la libertad de prescripción médica en sujetos voluntarios. En todos los pacientes se había aplicado un monoterapiamiento antimicótico sin éxito antes de someterse al tratamiento combinado según la presente invención.

5 A continuación se describen 6 ejemplos:

Vulvovaginitis: 3 casos

10 Candidiasis del pañal: 2 casos

Candidiasis orofaríngea: 1 caso

El tratamiento se realizó mediante administración tópica de combinaciones de medicamentos adecuados sobre la piel o las mucosas del tracto urogenital y la orofaringe.

15 Se aplicaron las siguientes combinaciones:

Vulvovaginitis:

20 Caso 1:

Paciente de 41 años, vulvovaginitis por Candida crónica y recidivante desde hace años (>10 recidivas/año), por lo demás sana, embarazada, tratamiento previo (antes del embarazo) primero tópico (clotrimazol, nistatina) y también sistémico (fluconazol, en varias ocasiones, también tratamiento largo y tratamiento de la pareja). Empeoramiento considerable con resistencia total al tratamiento, con tratamiento local con clotrimazol durante el embarazo, molestias extremas subjetivas desde hace semanas.

Resultados de la exploración ginecológica: vulva muy enrojecida, claramente hinchada, escoriaciones sanguinolentas, mucosa vaginal y de portio enrojecida, gran cantidad de flujo vaginal, resultado frotis vaginal: PAP 2., frotis microbiológico, resultado muestra: gran número de leucocitos, presencia masiva de hifas, RG 3.

Tratamiento con ungüento combinado de clotrimazol/diclofenaco-Na

Dosis única: 5 mg diclofenaco-Na/20 mg clotrimazol

Esquema de dosificación: inicial (3 días) ,3 veces al día una tira de 2,5 cm de ungüento aplicada localmente en la vulva y vagina, a continuación una vez al día a lo largo de 4 días.

La dosis aplicada (dosis total) de diclofenaco-

Na es de aprox. 1/30 de la dosis máxima al día en aplicaciones sistémicas. La dosis de clotrimazol es la mitad de la dosis diaria habitual.

Resultado tras una semana de tratamiento (tres días tras finalizar el tratamiento):

La paciente se encuentra subjetivamente sin molestias (desde el inicio del tratamiento).

Resultado exploración ginecol.: vulva sin capa, mucosa vaginal y de portio sin capa, flujo vaginal de poca graduación, muestra microbiológica. Resultado muestra: no se observa hifas, esporas dispersas. flora vaginal normal (lactobacilos), RG 1.

Seguimiento: 6 meses

A lo largo de los tres meses siguientes unas 2 recidivas al mes, el tratamiento de un día procuró alivio inmediato como ya se ha mencionado.

Meses siguientes: sin síntomas, ni nuevas recidivas.

Caso 2:

Paciente de 43 años, vulvovaginitis por Candida crónica y recidivante desde hace años (>10 recidivas al año), por lo demás sana, tratamiento previo tanto tópico (clotrimazol, miconazol) como sistémico (fluconazol, en varias ocasiones, también tratamiento prolongado y tratamiento de la pareja). Exacerbación aguda, escasa mejoría con tratamiento mediante clotrimazol (8 días), en parte molestias subjetivas extremas a lo largo de 2 semanas.

Resultados de la exploración ginecológica: vulva muy enrojecida, claramente hinchada, mucosa vaginal y de portio enrojecida, flujo vaginal

Tratamiento inicial: clotrimazol/diclofenaco (25/25 mg) sup. a lo largo de 2 días, a continuación

clotrimazol/diclofenaco en ungüento, tal como se ha descrito en el caso 1 a lo largo de 3 días.

Resultados tras 1 semana: paciente subjetivamente sin molestias (desde el 2º día tras iniciar el tratamiento).
Resultados de la exploración ginecológica: Vulva sin capa, mucosa vaginal y de portio sin capa, flujo vaginal de poca graduación.

Caso 3:

Paciente de 42 años, vulvovaginitis por Candida crónica y recidivante desde hace años (>10 recidivas al año), por lo demás sana, tratamiento previo tanto tópico (clotrimazol, nistatina) como sistémico (fluconazol, en varias ocasiones, también tratamiento prolongado y tratamiento de la pareja). Exacerbación aguda, durante esta recidiva no ha recibido todavía tratamiento previo, molestias subjetivas moderadas desde hace 2 días.

Resultados de la exploración ginecológica: vulva enrojecida, hinchada. mucosa vaginal y de portio enrojecida, flujo vaginal intenso

Tratamiento: clotrimazol/diclofenaco en ungüento, tal como se ha descrito en el caso 1, el primer día 5 veces al día, a partir del 2º día 3 veces al día a lo largo de tres días.

Resultados tras 1 semana: paciente subjetivamente sin molestias (a las 18 horas tras el inicio del tratamiento).
Resultados de la exploración ginecológica: vulva sin capa, mucosa vaginal y de portio sin capa, flujo vaginal de poca graduación.

Caso 4:

Candidiasis del pañal:

Lactante, niña, 12 meses, eczema durante 5 semanas resistente a tratamientos en borde exterior de labios mayores, (tratamiento previo realizado por el pediatra y dermatólogo con: crema para bebés con óxido de cinc, crema con nistatina, crema con antibiótico (antibacteriana), crema y polvos, crema con clotrimazol, corticosteroides.

Empeoramiento continuo del cuadro clínico al seguir estos tratamientos.

Exploración: enrojecimiento intenso e hinchazón de los labios mayores y región perianal.

Tratamiento con ungüento con combinación de clotrimazol/diclofenaco-Na

Dosis única: tira de ungüento de aprox. 5 cm por la noche, (se corresponde con aprox. 10 mg de diclofenaco-Na /40 mg clotrimazol), curación completa a lo largo de la noche, a continuación limpieza intestinal con suspensión oral de nistatina.

Seguimiento (6 meses): no presenta más molestias

Caso 5: Candidiasis del pañal: lactante, niña, 2 meses, repetidamente candidiasis del pañal (pústulas rojas).

Exploración: pequeñas pápulas en la piel de los labios mayores y región perianal.

Tratamientos probados: en varios episodios, comparación de cremas de clotrimazol con y sin añadir diclofenaco-Na.

Monoterapia: crema de clotrimazol (Canesten), dosis única aprox. 25 mg de clotrimazol

Combinado: clotrimazol/diclofenaco-Na, dosis única: aprox. 5 mg diclofenaco-Na / 20 mg clotrimazol

En ambos casos aplicación local, dosificación: 4-5 veces al día

Resultado:

Monoterapia: Duración del tratamiento hasta la total desaparición de las lesiones: 3 días

Tratamiento combinado: Duración del tratamiento hasta la total desaparición de las lesiones: 24 horas

Caso 6: Candidiasis orofaríngea:

Lactante, niña, 2 meses, presenta repetidamente candidiasis orofaríngea (lesiones blancas).

Exploración: típicas capas blancas en cara interior de labio superior e inferior, diámetro 4-5 mm

Tratamientos probados: a lo largo de varios episodios, tratamiento comparativo con gel con miconazol con y sin añadir ácido mefenámico.

5 Monoterapia: miconazol (gel Daktarin), dosis única 30 mg

Combinación: miconazol/ácido mefenámico (gel)

En ambos casos aplicación local, dosificación: 2-3 veces al día

10

Dosis única: aprox. 25 mg de ácido mefenámico/30 mg miconazol

Resultado:

15 Monoterapia: Duración del tratamiento hasta la completa desaparición de las lesiones: 5 días

Tratamiento combinado: tras 12 horas reducción significativa de las lesiones, Duración del tratamiento hasta la completa desaparición de las lesiones: 24 horas

20 Resumen de los resultados de los estudios de casos individuales: Vulvovaginitis: En los casos descritos se trató de casos especialmente graves de candidiasis vaginal crónica y recidivante. Mediante la monoterapia con clotrimazol se produjo en el caso segundo un proceso de curación muy dilatado (8 días de tratamiento intensivo, después una mejora, pero no la liberación de las molestias), en el primer y tercer caso no pudo conseguirse una mejoría mediante la aplicación de un tratamiento local habitual con clotrimazol. La aplicación de combinaciones de medicamentos produjo inmediatamente una clara mejoría de los síntomas subjetivos y objetivos, y ya en el segundo día de tratamiento consiguió la eliminación completa de las molestias en todos los casos. Candidiasis del pañal: mediante

25

la monoterapia con clotrimazol empeoró el cuadro clínico considerablemente en el primer caso, curación tras tres días en el segundo caso (leve), curación completa tras la aplicación de una combinación de medicamentos en un plazo de 12 y 24 horas.

30

Candidiasis orofaríngea: curación mediante monoterapia con miconazol tras 4-5 días (criterio diagnóstico: ninguna placa visible en cavidad bucal). En el marco de un segundo episodio se realizó tratamiento con una combinación de medicamentos, tras dos horas las placas dejaron de ser visibles.

35

Estos resultados demuestran que el preparado de combinación basado en la invención consigue una curación sorprendentemente rápida y extensa en casos de tratamiento especialmente difícil de candidiasis, que no pudo conseguirse mediante la monoterapia (antimicótico únicamente).

El éxito del tratamiento resultó tanto más claro cuanto más acentuada la patología inicial.

40

REIVINDICACIONES

1. Medicamento de combinación, que contiene

- 5 - un principio activo antimicótico, siendo este el principio activo antimicótico clotrimazol o miconazol, y
- 10 - un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) con una inhibición suficiente de COX1, definido por la exclusión de conexiones con una relación de COX1/COX-2 (IC50, microM) >20, siendo el AINE diclofenaco o ácido mefenámico, para la aplicación para el tratamiento tópico de candidiasis, seleccionada de candidiasis vulvovaginal, candidiasis orofaríngea, dermatitis del pañal y eczema intertriginoso, siendo el medicamento de combinación un ungüento, una crema, un supositorio vaginal, un comprimido vaginal, bucal o sublingual, un polvo o un aerosol.

15 2. Medicamento de combinación para su aplicación, según la reivindicación 1, **caracterizado porque** el medicamento de combinación está previsto en un portador inerte, en particular un anillo vaginal, un diafragma o un tampón.