(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 659 327**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/15	(2006.01)	***A61K 31/7072***	(2006.01)
A61K 31/17	(2006.01)	***A61K 45/06***	(2006.01)
A61K 31/195	(2006.01)	***A61P 17/00***	(2006.01)
A61K 31/198	(2006.01)	***A61P 31/10***	(2006.01)
A61K 31/405	(2006.01)		
A61K 31/42	(2006.01)		
A61K 31/422	(2006.01)		
A61K 31/52	(2006.01)		
A61K 31/522	(2006.01)		
A61K 31/7008	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.01.2010** **PCT/EP2010/050397**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **22.07.2010** **WO10081849**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.01.2010** **E 10702639 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.11.2017** **EP 2387396**

(54) Título: **Agente para la prevención y el tratamiento de pitiriasis versicolor**

(30) Prioridad:

14.01.2009 DE 102009004959
29.07.2009 DE 102009035114

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.03.2018

(73) Titular/es:

NOVIGO GMBH & CO. KG (100.0%)
Gutfleischstraße 3 - 5
35390 Gießen, DE

(72) Inventor/es:

MAYSER, PETER

(74) Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 659 327 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 prevención y el tratamiento de pitiriasis versicolor

La presente invención se refiere al uso de al menos un inhibidor de transaminasas, concretamente de aminooxiacetato, cicloserina o del derivado de cicloserina, concretamente terizidona, para la preparación de un agente para la prevención y el tratamiento de pitiriasis (pitiriasis versicolor).

Descripción del campo general de la invención

La pitiriasis (pitiriasis versicolor) es una de las enfermedades fúngicas más frecuentes del ser humano. Es causada por hongos de la levadura del género *Malassezia* (otro nombre: *Pityrosporum ovale*, *orbiculare*), especialmente también por *Malassezia furfur*. Las levaduras de *Malassezia* pertenecen a la flora normal de la piel de los seres humanos y muchos animales de sangre caliente. En el caso de predisposición correspondiente, frecuentemente junto con transpiración fuerte, el hongo puede, sin embargo, proliferar para formar filamentos de hongo (hifas) y causar la pitiriasis. Se caracteriza por lesiones hiper- o hipopigmentadas escamosas que, a pesar de la alta carga fúngica, no presentan actividad inflamatoria o solo baja. Las lesiones muestran una fluorescencia amarilla-verdosa característica que se utiliza diagnósticamente. La enfermedad destaca por máculas azules de claras a oscuras, en parte eritematosas, que se encuentran preferiblemente en áreas ricas en glándulas sebáceas del tronco del cuerpo. Los focos son inicialmente del tamaño de lenteja a penique (aproximadamente 1,5 cm) y tienden a confluir en patrones de tipo mapa. Si se pinta sobre las lesiones con una espátula de madera es evidente una descamación ("fenómenos de astillas de madera") fina de tipo salvado (= pitiriasiforme). Frecuentemente, bajo irradiación UV, pero también en sitios del cuerpo cubiertos, puede producirse un cambio ("versicolor") de áreas hiperpigmentadas a lesiones blancas, no escamadas o solo ligeramente (pitiriasis versicolor alba). La repigmentación puede durar hasta algunos meses.

Aparte de estos aspectos cosméticos frecuentemente muy perturbadores, los pacientes no son afectados, ocasionalmente se describe un picor moderado, sobre todo en el caso de transpiración fuerte. Son afectados sobre todo adolescentes y personas más jóvenes en la 2ª y 3ª década de vida, después de la edad de 60 la incidencia es claramente menor. Con excepción de las regiones tropicales, la enfermedad es rara por debajo de la edad de 10, ya que el cambio de los lípidos de la piel en la pubertad es significativo. No existe aparente preferencia de sexo. Es visible la influencia del macroclina. En las regiones de tropicales a subtropicales, aproximadamente uno de cada dos está enfermo. En Europa del norte y central, la pitiriasis versicolor tiene una incidencia del 0,5 - 1 % con un máximo en los meses de mayo a septiembre.

La contagiosidad se considera baja o no existe. La aparición epidémica o infecciones a la pareja solo se describieron raramente. Experimentalmente, sin embargo, la enfermedad puede reproducirse en casos particulares. A los factores predisponentes también pertenecen, además del macroclima tropical-cálido húmedo, la tendencia a la transpiración individual (por ejemplo, en el caso de hipertireosis, tuberculosis, tumores malignos) y las influencias del microclina (oclusión), además de desnutrición, una anamnesis positiva y la aplicación de preparaciones externas que contienen lípidos. La incidencia invariable en enfermedad simultánea de diabetes mellitus o SIDA está en contra de una relevancia patogenética significativa de una inmunosupresión.

El diagnóstico de la "pitiriasis versicolor" se realiza principalmente clínicamente, complementado por un examen de luz de Wood (fluorescencia amarillenta-verde) y el preparado nativo de KOH. Microscópicamente, en las escamas se encuentran filamentos de hongos característicamente cortos, por ejemplo, fragmentados, además de células de levadura redondas ("espagueti y albóndigas"). Puede renunciarse a la aplicación de un cultivo fúngico (medios que contienen lípidos como agar Dixon o Leeming-Notman), ya que el patógeno pertenece a la flora residente de la piel humana. Sin embargo, se detectó *M. globosa* en las lesiones como especie dominante en pitiriasis versicolor y se sospecha que es el agente patógeno debido a las células en gemación redondas.

Estado de la técnica

La enfermedad es tratable, pero tiende fuertemente a un transcurso recidivante. A las medidas generales pertenecen baños/duchas frecuentes usando detergentes sintéticos, evitar ropa con efecto oclusivo y eliminar factores predisponentes. Son tópicamente eficaces antimicóticos del grupo de los azoles, ciclopiroxolamina y terbinafina, pero también terapéuticos clásicos como tiosulfato de sodio, piritión-cinc, azufre, propilenglicol y disulfuro de selenio. Si se aplica por vía tópica, siempre deberá tratarse el cuerpo entero, por tanto, son preferibles champús que contienen principios activos o disoluciones. La terapia sistemática solo está indicada en caso de grandes focos y recaídas frecuentes. Están a disposición los azoles itraconazol y fluconazol.

Desafortunadamente, la enfermedad puede desaparecer temporalmente mediante el tratamiento previo, pero no curarse, ya que siempre quedan algunos hongos de levadura sobre la piel que luego pueden ser responsables de una nueva enfermedad. Además, especialmente las áreas de la piel despigmentadas, una vez formadas, ya no están accesibles para el tratamiento con antimicóticos.

El estado de la técnica conoce para el tratamiento de la pitiriasis diversos champús, pomadas, geles y esprays que contienen antimicóticos (por ejemplo, ketoconazol, terbinafina) o sulfuro de selenio. Aunque la enfermedad se trata con estos antimicóticos, muestra una tendencia muy alta a la recaída y efectos secundarios molestos con la terapia posterior. Los agentes requieren un tratamiento diario regular, sin embargo, no puede evitarse la reaparición del hongo y de los síntomas. Frecuentemente persiste la hipopigmentación asociada durante meses. Como agentes homeopáticos se proponen clorato potásico y fosfórico de potasio.

El documento WO 2007/054833 A2 muestra el uso de hidroxialquilureas en una preparación cosmética para el tratamiento de enfermedades de la piel. A este respecto, no obstante, se ajusta a la acción antimicótica de las hidroxialquilureas, especialmente de hidroxietilurea, sobre las células de levadura como, por ejemplo, del género como *Melassezia*. El uso de un inhibidor de transaminasas 3 para la inhibición específica de la transaminasa TAM1 para la profilaxis y la terapia de la pitiriasis versicolor no se muestra en el documento WO 2007/054833 A2.

En el estado de la técnica no se conoce ningún agente que trate eficazmente la pitiriasis y sea adecuado para la profilaxis. Existe, por tanto, la necesidad de un agente eficaz para el tratamiento y la profilaxis de la pitiriasis.

Aunque el hongo se elimina mediante los antimicóticos, la enfermedad reaparece frecuentemente. Cuando ya se ha producido la despigmentación, incluso una terapia con antimicóticos ya no conduce a una curación. El uso de antimicóticos, especialmente para la profilaxis, es muy poco adecuado, ya que una gran parte de estos compuestos llega al medioambiente, de manera que también pueden inducirse resistencias en otros hongos. Además, mediante la utilización de los antimicóticos se altera la flora de la piel, ya que las levaduras de *Malassezia* también pertenecen a la flora resistente del ser humano.

Objetivo

Es objetivo de la presente invención eliminar las desventajas en el estado de la técnica y proporcionar un agente eficaz para el tratamiento y la profilaxis de la pitiriasis, que prevenga una reaparición frecuente de la enfermedad y proteja la flora de la piel del ser humano.

Solución del objetivo

El objetivo se alcanza mediante el uso de al menos un inhibidor de transaminasas y un agente constituido por al menos un inhibidor de transaminasas según las reivindicaciones. El inhibidor de transaminasas causa la inhibición de los procesos de transaminación patogenéticamente importantes para la formación de la enfermedad y es adecuado para el tratamiento y la profilaxis de pitiriasis, evitándose una reaparición de la enfermedad y protegiéndose la flora de la piel del ser humano.

El agente según la invención tiene las ventajas de que es muy compatible, y es especialmente muy adecuado en el marco de la profilaxis contra la pitiriasis. En el caso de la aplicación en seres humanos, se protege la flora de la piel y en el caso de aporte al medioambiente no se inducen resistencias en otros hongos.

El agente según la invención también es especialmente muy adecuado en el marco de la terapia contra la pitiriasis, ya que la ruta metabólica subyacente a la enfermedad se inhibe específicamente mediante al menos un inhibidor de transaminasas según la invención.

Se encontró sorprendentemente que el evento causante de la enfermedad de la pitiriasis es la formación de pigmentos y fluorocromos por *Malassezia*.

Así, por ejemplo, *M. furfur* está en situación de sintetizar una serie de compuestos de indol complejos cuando se le ofrece triptófano como la única fuente de nitrógeno. Éstos presentan interesantes acciones biológicas y explican la patogénesis de la pitiriasis versicolor.

Así, malasezina, el primer agonista de cadena abierta del receptor de hidrocarburo de arilo (AhR), induce una apóptosis dependiente de la dosis en melanocitos humanos y contribuye de esta manera a la despigmentación. Las propiedades de protección UV de la pitiriacitrinas explican por qué en las áreas despigmentadas no se produce una elevada sensibilidad a UV. Las pitiriarubinas A, B y C como inhibidores del estallido granulocítico dan una explicación de la baja actividad inflamatoria en las lesiones a pesar de la alta carga de hongos. El fluorocromo pitirialactona podría explicar la fluorescencia diagnósticamente útil de las lesiones.

Otras investigaciones del organismo relacionado *Ustilago maydis* han mostrado que para la biosíntesis de esta enorme pluralidad de derivados de indol complejos a partir de triptófano solo se necesita una única etapa enzimáticamente catalizada. Esta etapa, la desaminación de triptófano en piruvato de indol, es en *U. maydis* catalizada por la triptófano-aminotransferasa Tam1. También se encontró una enzima similar en levaduras de *Malassezia*.

Mediante la utilización de un inhibidor de triptófano-aminotransferasa se previene la formación de pigmento de *M.*

furfur. Esto muestra que Tam1 de *M. furfur* es responsable de la formación de pigmento dependiente de triptófano.

Los resultados científicos muestran que en la patogénesis de la pitiriasis versicolor son importantes los compuestos de indol dependientes de triptófano sintetizados por levaduras de *Malassezia* que se inducen bajo determinadas condiciones, concretamente la ausencia o consumo de otros compuestos de nitrógeno de amino utilizables en el medio de la piel. Se forman espontáneamente después de la transaminación de triptófano a piruvato de indol a partir de éstos, así como en la reacción con triptófano residual.

Para la biosíntesis de esta enorme pluralidad de derivados de indol complejos a partir de triptófano solo es necesaria una única etapa enzimáticamente catalizada que es controlada por la transaminasa 1 (TAM 1).

Sorprendentemente, pudo establecerse que esta ruta metabólica dependiente de triptófano importante para la pitiriasis versicolor se inhibe completamente mediante la utilización del inhibidor de transaminasa aminooxiacetato [hemiclorhidrato de *O*-(Carboximetil)hidroxilaminas; fórmula molecular C2H5NO3.1/2HCl peso molecular 109,29, CAS: 2921-14-4].

En un ensayo de difusión de agar se muestra que se inhibe completamente la formación de pigmento, pero no se limita el crecimiento del hongo.

También se consigue una supresión comparable de la formación de pigmento *in vitro* e *in vivo* en el ser humano en la utilización de los inhibidores de transaminasas D-cicloserina (CAS: 68-41-7), DL-cicloserina (CAS: 68-39-3) o L-cicloserina (CAS: 339-72-0). Esto también es válido para la utilización de terizidona (CAS: 25683-71-0), de un derivado de D, DL o L-cicloserinas, que también inhibe la formación de pigmento y, por tanto, se usa como agente para la profilaxis y terapia de la pitiriasis versicolor.

Según la invención se proporciona un nuevo enfoque para la profilaxis y la terapia de la pitiriasis versicolor, especialmente en seres humanos. No tiene prioritariamente como objetivo los efectos antimicóticos que conducen a una eliminación del hongo, sino una inhibición de los procesos de la transaminación patogenéticamente importantes para la formación de la enfermedad. Así se previene en general la formación subyacente a la enfermedad de pigmentos dependientes de triptófano y, por tanto, la manifestación de la enfermedad. La pitiriasis versicolor se basa en resultados propios basados en una adaptación del metabolismo del hongo a condiciones de vida cambiantes sobre la superficie de la piel y en el sentido más estricto no representa una micosis/infección. Después del consumo de fuentes de nitrógeno fácilmente disponibles como glicina, el grupo amino del triptófano se transamina a piruvato de fenilo. El piruvato de indol formado a partir de Trp reacciona consigo mismo y el triptófano dando los compuestos, que causan la patogénesis de pitiriasis versicolor. Más específica que la utilización de antimicóticos es, por tanto, el uso de los inhibidores específicos según la invención para la inhibición de la transaminasa TAM1. Según la invención, los inhibidores específicos se proporcionan para la inhibición de la transaminasa TAM1 en la administración tópica para el tratamiento de pitiriasis versicolor y también para la profilaxis. Se prefiere especialmente utilizar el inhibidor de la transaminasa que en el ensayo de difusión de agar sin tamponar o tamponado (pH 5,0) muestra una eficacia en un intervalo de 0,05 a > 0,5 molar.

Alternativamente, como inhibidores de transaminasas también se utilizan cicloserina como D-cicloserina (CAS: 68-41-7), DL-cicloserina (CAS: 68-39-3) o L-cicloserina (CAS: 339-72-0) solas o en combinación.

Alternativamente, como inhibidor de transaminasas también se utiliza el derivado de cicloserina terizidona (CAS:25683-71-0) solo o en combinación con sustancias seleccionadas del grupo canalina (CAS: 39665-21-9), tunicamicina (CAS: 11089-65-9), GABA (CAS: 56-12-2), clorhidrato de hidrazina (CAS: 304-20-1), S(+)-y-vigabatrina (CAS: 74046-07-4), clorhidrato de gabaculina (CAS: 59556-17-1), ácido iboténico (CAS:2552-55-8), ácido γ-guanidinobutírico (CAS: 463-00-3).

La inhibición de TAM1 se realiza a este respecto de forma competitiva o no competitiva.

Según la invención, al menos un inhibidor de transaminasas en la administración tópica se utiliza, por ejemplo, como champú, disolución, loción, crema y pomada. Alternativamente, los inhibidores de transaminasas se utilizan en combinación con agentes calmantes del picor, especialmente polidocanol (CAS: 3055-99-0). El polidocanol actúa además antimicóticamente en concentración al 5-10 % en comparación con las levaduras de *Malassezia*. Como la transaminación del triptófano se induce primero con una ausencia de otras fuentes de nitrógeno utilizables en el medio de la piel, en la forma de administración también está comprendida la combinación de estas fuentes de nitrógeno utilizables para levaduras de *Malassezia*. Por ejemplo, a aquellas fuentes de nitrógeno pertenecen la urea, que es usada por las levaduras de *Malassezia* y al mismo tiempo desarrolla un efecto acondicionador y estabilizador de la humedad sobre la piel. Alternativamente, al menos un inhibidor de transaminasas se utiliza en combinación con antimicóticos conocidos. Además, es conocida la combinación con otros compuestos conocidos para el experto y habituales. Según la invención, el agente se utiliza para el tratamiento y la profilaxis de pitiriasis, especialmente del inhibidor específico para la inhibición de la transaminasa TAM1 en aplicación tópica, por ejemplo, como champú, disolución, loción, crema, pomada en combinación con polidocanol o antimicóticos u otros compuestos adecuados que conoce el experto.

A continuación, se explica más detalladamente la invención mediante ejemplos.

Ejemplos de realización

1. Inducción de la ruta del pigmento

Como una particularidad del intercambio de nitrógeno de las levaduras de *Malassezia* se muestra una síntesis de pigmentos y flurocromos, cuando se ofrece triptófano (TRP) como única fuente de nitrógeno. Este efecto puede inducirse especialmente en las especies *M. furfur* y es además detectable en una parte de cepas clínicas de *M. pachydermatis*.

El medio de inducción de pigmento (agar P) está constituido por (para 1 litro de medio)

20 g	de agar	por ejemplo, Merck, Darmstadt, BRD
990 ml	de agua dest.	por ejemplo, Pharmacia, Erlangen, BRD

Después de 30 min de esterilización en autoclave a 1 bar se añade además:

30 ml	de Tween 80	por ejemplo, Sigma, Deishofen, BRD

A aproximadamente 50 ºC se añaden debido a la estabilidad térmica:

10 g	de L-triptófano	por ejemplo, Sigma

El valor de pH se encuentra a pH 5,0.

Respectivamente, se vierten 25 ml del medio en placas de Petri de 10 cm de diámetro.

Se suspende una suspensión de CBS 1878 de *M. furfur* (aproximadamente 5 bucles de una cepa previamente cultivada en agar Dixon) en 1 ml de agua destilada, se transfiere a agar P y se distribuye mediante giro. Ya después de 1 día de incubación a 32 ºC en una estufa de incubación es visible una coloración marrón del medio como indicación de la formación de pigmento y es ópticamente detectable. La composición del pigmento puede determinarse después de la extracción y separación por cromatografía en capa fina.

2. Inhibición de la ruta del pigmento mediante al menos un inhibidor de transaminasas

La inhibición completa de la síntesis de pigmento se representa, por ejemplo, en el ensayo de difusión de agar. Para esto, se distribuye CBS 1878 de *M. furfur* como se describió arriba sobre una placa de agar con medio de inducción de pigmento y a continuación se perforan con un punzón estéril orificios de 4 mm de tamaño, en los que se incorporan respectivamente 20 µl del inhibidor de transaminasas disolución de aminooxiacetato (por ejemplo, Sigma) o cicloserina, por ejemplo, D-cicloserina, DL-cicloserina, L-cicloserina o terizidona a distintas concentraciones. El resultado con la solución de aminooxiacetato y un cultivo de 4 días de edad de CBS 7019 de M. *furfur* en un medio inductor de pigmento con triptófano (Trp) como única muestra de nitrógeno se muestra en la figura 1. El ensayo de difusión de agar se realiza con inhibidor de transaminasas, por ejemplo, aminooxiacetato (Sigma) en agua, tamponado con NaOH 1 N a pH 5. Las concentraciones ascienden a arriba izquierda 0,05; arriba derecha 0,1; abajo izquierda 0,25 y abajo derecha 0,5 molar. Como se observa en la figura 1, mediante la utilización del inhibidor de transaminasas, por ejemplo, aminooxiacetato, no se da una formación de pigmento, además se inhibe el crecimiento del hongo, ya que en la situación especial el nitrógeno no puede estar disponible por la transaminación inhibida y ya no están a disposición otras fuentes de nitrógeno.

La figura 2 muestra que la acción inhibidora de la formación de pigmento y, por tanto, también una ausencia de crecimiento de hongo, no es causada por un efecto antimicótico del al menos un inhibidor de transaminasas, sino por una inhibición específica de las transaminasas. Para esto se elige un enfoque experimental idéntico como se ha descrito anteriormente y se cultiva el hongo sobre un medio completo de agar Dixon durante 4 días. El inhibidor de transaminasas, la disolución de aminooxiacetato (por ejemplo, Sigma) o D-cicloserina, DL-cicloserina, L-cicloserina o terizidona, se añade a las concentraciones mencionadas al principio del experimento. No se induce una formación de pigmento, ya que están a disposición varias fuentes de nitrógeno. Una inhibición específica de la transaminación mediante aminooxiacetato a concentración como en la figura 1 no conduce a efectos, ya que la inhibición puede ser eludida.

Tampoco es detectable un efecto tóxico. El crecimiento de hongos es uniforme, también en el intervalo de las zonas de difusión. La inhibición observada en la figura 1 se basa, por tanto, en un efecto específico.

3. Aplicación en seres humanos

Los inhibidores de transaminasas aminooxiacetato, cicloserina, por ejemplo, D-cicloserina, DL-cicloserina, L-cicloserina o terizidona, son adecuados para la utilización en seres humanos. Una aplicación tópica del 5 % en Unguentum emulsificans aquosum, aplicado durante varios días, es tolerada sin problemas sin efectos secundarios. Para una aplicación profiláctica se utiliza una preparación al 0,05 - 5 % en peso/peso, preferiblemente como mezcla para agitar/preparación para agitar con pincel, suspensión acuosa, aceitosa o alcohólica, emulsión, pasta, crema, pomada, espray, gel lipófilo, gel hidrófilo o emplasto, champú, aditivo para el baño o lodo, ya que si es posible debe ser tratado el cuerpo entero. La aplicación se realiza profilácticamente diariamente hasta intervalos de varios días. Lo mismo es válido para la aplicación terapéutica.

La D-cicloserina se usa preferiblemente en una disolución acuosa, por ejemplo, 0,2 moles, tamponada a pH 7, por ejemplo, con tampón fosfato. Esta disolución mostró en el uso en seres humanos a aplicación de 2 veces al día ya después de 3 días una curación completa de las lesiones, con muy buena compatibilidad sin efectos secundarios.

4. Formulación

El al menos un inhibidor de transaminasas según la invención, que contiene agente para el tratamiento y la profilaxis de pitiriasis, se prepara y formula en cada modo y manera conocido para el experto. Para la aplicación tópica es adecuado, por ejemplo, mezcla para agitar/preparación para agitar con pincel, suspensión acuosa, aceitosa o alcohólica, emulsión, pasta, crema, pomada, espray, gel lipófilo, gel hidrófilo o emplasto, también es adecuada la formulación como champú médico, aditivo para el baño o lodo.

Para la fabricación especial, el experto conoce el procedimiento por el estado de la técnica y ajusta, por ejemplo, el contenido de aceite y humedad de una crema, así como el valor de pH. Champú, disolución, gel, crema y pomada contienen alternativamente vitaminas adicionales, protección UV y sustancias olorosas.

Constituyentes adicionales que se usan en la formulación de las composiciones según la invención comprenden, por ejemplo, reguladores de la consistencia hidrófilos (tixótropos) como metil-, hidroxipropilcelulosa, goma xantana, ácidos poliacrílicos, almidón, gelatina, alginatos, ácido silícico, silicato de magnesio y aluminio, bentonita; reguladores de la consistencia lipófilos (tixótropos) como lanolina, monoestearato de glicerol, palmitato de cetilo, alcohol cetilestearílico, cera de abeja y parafina dura; diluyentes o dispersantes como agua, alcoholes monohidroxílicos como etanol, isopropanol o sus mezclas y alcoholes polihidroxílicos como glicoles; aceites grasos como aceite de soja, aceite de coco, aceite de cacahuete, aceite de aguacate, aceite de onagra, aceite de oliva, aceite de semilla de algodón, aceite de alazor; oleato de etilo, miristato de isopropilo y oleato de oleílo; aceite de silicona como dimeticona; e hidrocarburos líquidos o semisólidos como vaselina; parafina dura, ceresina, aceites minerales o aceites de parafina o ceras de bajo punto de fusión, solubilizantes; estabilizantes; tampones, emulsionantes y tensioactivos, como ésteres de ácidos grasos como, por ejemplo, laureth-4, steareth-2, ceteareth-12, oleth-5 o ésteres de ácido graso de sorbitano como, por ejemplo, monolaurato, estearato de sorbitano, o polisorbato 20, 40 o 60; éster de poliglicerilo, éster de azúcar o compuestos de aceite de ricino; agentes de humedecimiento, humectantes como glicerina, propilenglicol, hexilenglicol, butanodiol y sorbitol; ácidos grasos/alcoholes grasos; colorantes, conservantes como ácido benzoico, sórbico, fenoxietanol, alcohol bencílico, parabenos y cloruro de benzalconio; y antioxidantes como alfa-tocoferol. Ácido ascórbico, butilhidroxitolueno, dodecilgalato de propilo, así como sinergistas como ácido cítrico o EDTA; sólidos como talco, óxido de titanio (IV), almidón de maíz, de arroz o dióxido de silicio altamente disperso; agentes de neutralización como solución de sosa cáustica, trietanolamina o trometamol; formadores de película como polividona o copolímeros de PVP, y promotores de la penetración como monoetil éter de dietilenglicol.

Además, el agente según la invención que contiene al menos un inhibidor de transaminasas para el tratamiento y la profilaxis de la pitiriasis contiene sustancias formadoras de humedad como urea. Según la invención, también se usan bases hidrófilas, por ejemplo, con carboximetilcelulosa como formador de gel. Para suspensiones y mezcla para agitar/preparación para agitar con pincel son adecuadas agua, mezclas de alcohol/agua, de agua y etanol o isopropanol como dispersante.

Como bases para suspensiones aceitosas y mezclas para agitar se usan especialmente aceites grasos como aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de onagra o aceite de coco. Como base para pastas también son especialmente adecuadas brea vegetal (abedul). El contenido de composiciones tópicas de inhibidor de transaminasas aminooxiacetato o D-cicloserina, DL-cicloserina, L-cicloserina o terizidona asciende a aproximadamente del 0,01 % al 99 %, preferiblemente 0,05 % al 50 %, se prefiere especialmente un contenido del 0,5 - 5 %.

En una forma de realización preferida se usa D-cicloserina (CAS: 68-41-7, 204,2 mg) en tampones dihidrogenofosfato de potasio / hidrogenofosfato de potasio, por ejemplo, como 10 ml de disolución, de manera que la D-cicloserina (CAS: 68-41-7, 204,2 mg) esté presente en un tampón acuoso de dihidrogenofosfato de potasio (5 mg)/hidrogenofosfato de potasio (167 mg), a pH 7.

REIVINDICACIONES

1. Uso de al menos un inhibidor de transaminasas para la preparación de un agente para la profilaxis y la terapia de pitiriasis versicolor (pitiriasis), caracterizado porque el inhibidor de transaminasas es aminooxiacetato, cicloserina o el derivado de cicloserina, concretamente terizidona.

2. Uso según la reivindicación 1, caracterizado porque el inhibidor de transaminasas inhibe específicamente la transaminasa TAM1.

3. Uso según la reivindicación 1 y 2, caracterizado porque el inhibidor de transaminasas es terizidona.

4. Uso según las reivindicaciones precedentes en una mezcla para agitar, preparación para agitar con pincel, suspensión acuosa, aceitosa o alcohólica, como emulsión, pasta, crema, pomada, espray, gel lipófilo, gel hidrófilo, emplasto, champú, aditivo para el baño o lodo.

5. Uso según las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el inhibidor de transaminasas está contenido en una concentración del 0,05 - 5 % en peso/peso.

6. Agente para uso en la profilaxis y terapia de pitiriasis versicolor (pitiriasis), caracterizado porque comprende al menos un inhibidor de transaminasas, aminooxiacetato, cicloserina o el derivado de cicloserina, concretamente es terizidona.

7. Agente para uso según la reivindicación 6, caracterizado porque inhibe específicamente la transaminasa TAM1.

8. Agente para uso según la reivindicación 6, caracterizado porque el inhibidor de transaminasas es terizidona.

9. Agente para uso según la reivindicación 6 a 8, caracterizado porque está presente como mezcla para agitar, preparación para agitar con pincel, suspensión acuosa, aceitosa o alcohólica, emulsión, pasta, crema, pomada, espray, gel lipófilo, gel hidrófilo o emplasto, champú, aditivo para el baño o lodo.

10. Agente para uso según la reivindicación 6 a 9, caracterizado porque comprende una sustancia calmante del picor.

11. Agente para uso según la reivindicación 6 a 10, caracterizado porque comprende compuestos que contienen nitrógeno (amino).

12. Agente para uso según la reivindicación 6 a 11, caracterizado porque el inhibidor de transaminasas está contenido en una concentración del 0,05 - 5 %.

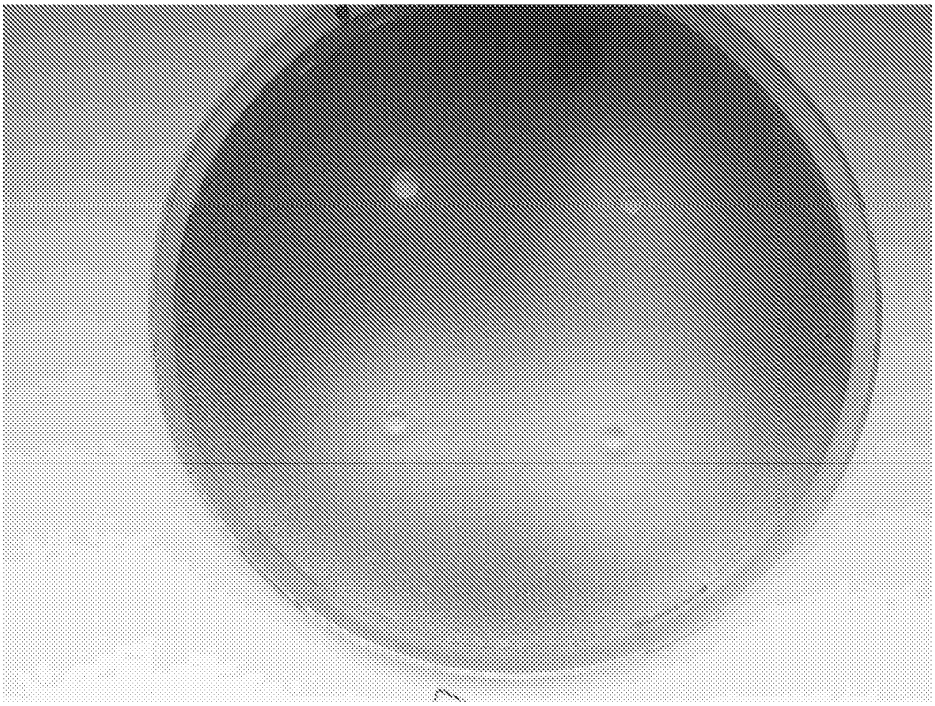

Figura 1

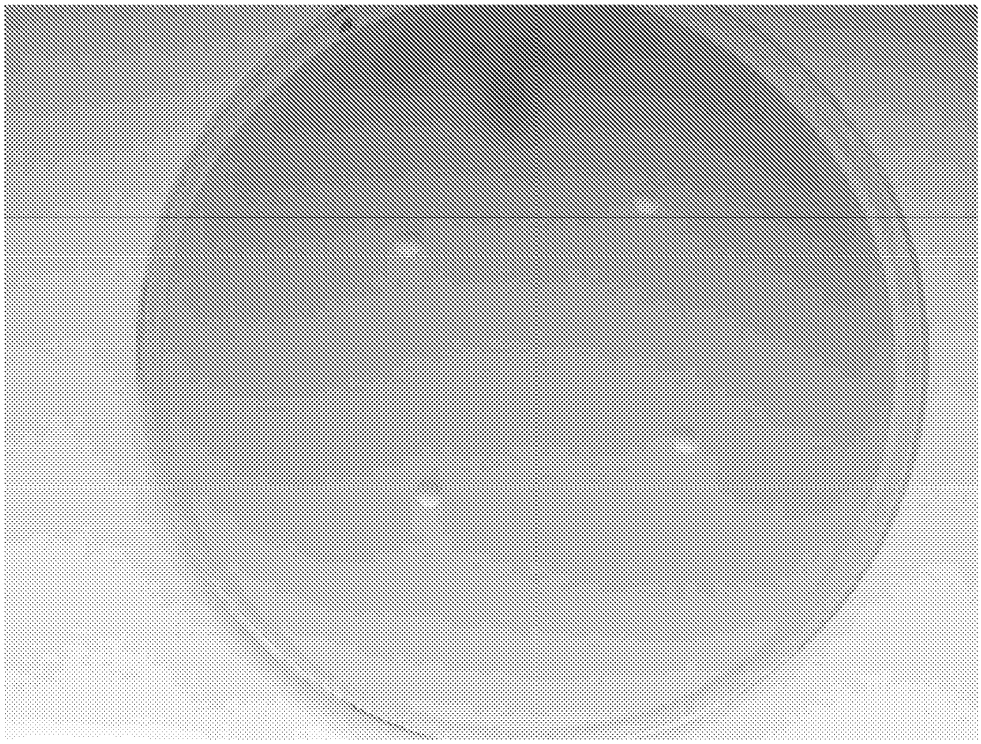

Figura 2