

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 986 502**

51 Int. Cl.:

A61K 31/427 (2006.01)

A61P 31/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.04.2020** **PCT/JP2020/015471**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.10.2020** **WO20209215**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.04.2020** **E 20787150 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.05.2024** **EP 3954370**

54 Título: **Agente antifúngico**

30 Prioridad:

08.04.2019 JP 2019073394

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

11.11.2024

73 Titular/es:

SEREN PHARMACEUTICALS INC. (50.0%)
2-13, Nihonbashi Ningyo-cho 1-chome, Chuo-ku
Tokyo 103-0013, JP y
NIHON UNIVERSITY (50.0%)

72 Inventor/es:

KANO RUI y
OGAWA OSAMU

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 986 502 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Agente antifúngico

Campo técnico de la invención

5

La presente invención se refiere a un agente antifúngico.

Antecedentes de la invención

10

La presente invención se refiere a agentes antifúngicos. Específicamente, la presente invención se refiere a un agente antifúngico que es efectivo para la criptococosis.

15

Aunque muchos hongos diversos se asientan en la piel y el cuerpo de los animales, incluidos los humanos, rara vez causan daños graves a los animales. Esto se debe a que la inmunidad del hospedero suprime el crecimiento de esos hongos autóctonos. Sin embargo, cuando la inmunidad se reduce debido a factores como el padecimiento de enfermedades que causan una inmunidad debilitada tipificadas por el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), el uso de agentes inmunosupresores para el trasplante de órganos, el deterioro de la fuerza física con el envejecimiento o similares, los hongos autóctonos de baja patogenicidad, cuyo crecimiento es suprimido normalmente por la inmunidad, pueden multiplicarse y, como resultado, causar enfermedades, que se denominan infecciones oportunistas. En otras palabras, las infecciones oportunistas son aquellas en las que se rompe el equilibrio mantenido entre el hospedero y el patógeno debido a una disminución de la resistencia en la parte hospedera, lo que provoca la aparición de enfermedades en el hospedero. Las infecciones oportunistas causadas por hongos incluyen, por ejemplo, la candidiasis, criptococosis y neumonía por *pneumocystis* (también denominada neumonía *carinii*).

25

La criptococosis es una infección fúngica causada por un hongo *Cryptococcus neoformans* o *Cryptococcus gattii*, y se infecta al inhalar células fúngicas similares a levaduras. Como consecuencia, la criptococosis suele afectar a las fosas nasales, las vías respiratorias y los pulmones. Además, la infección puede propagarse a los tejidos que recubren el cerebro y la médula espinal (meninges), provocando una meningitis. Además, puede invadir a partir de un traumatismo y extenderse a tejidos como la piel.

30

Aunque el hongo está presente en todo el mundo, la criptococosis era relativamente rara hasta que comenzó la epidemia del sida. Hoy en día, sin embargo, es la infección fúngica más común y potencialmente mortal en pacientes con sida. La mayoría de los patógenos de la criptococosis en pacientes con SIDA son *Cryptococcus neoformans*.

35

El agente patógeno de la infección criptocócica también infecta a personas que tienen una función inmunitaria disminuida, aparte de los enfermos de sida. Por ejemplo, la infección también puede producirse en personas que padecen linfoma de Hodgkin o sarcoidosis, o en personas que toman fármacos que previenen el rechazo tras un trasplante de órganos o fármacos que suprimen la labor del sistema inmunitario, como los corticosteroides (si se utilizan durante un largo periodo de tiempo).

40

Desde el punto de vista del tipo de suero, el *Cryptococcus neoformans* se clasifica a su vez en tipo A (*Cryptococcus neoformans* var. *grubii* (denominada *Cryptococcus grubii*)), tipo D (*Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* (denominada *Cryptococcus deneoformans*)), y tipo AD. Además, el *Cryptococcus gattii* se clasifica a su vez en tipo B y tipo C. En las regiones templadas, incluidas Europa, América y similares, además de Japón, el *Cryptococcus neoformans* representa la mayor parte de la frecuencia de patógenos en pacientes con criptococosis distintos de los pacientes con SIDA. En las regiones tropicales, el *Cryptococcus gattii* representa más de la mitad. Por otro lado, el *Cryptococcus neoformans* representa la mayor parte de la frecuencia de patógenos en pacientes con criptococosis que padecen SIDA, y especialmente en pacientes de fuera de Francia, el *Cryptococcus neoformans* var. *grubii*, el serotipo A del *Cryptococcus neoformans*, representa el 99 % del total. Incluso en Japón, la infección por *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* representa la mayor parte.

50

La incidencia de pacientes de criptococosis en la población general es de 0,209 por 100.000 al año. Sin embargo, entre los enfermos de sida, la incidencia anual de pacientes es de 2 a 4 por 1000, lo que es extremadamente alto.

55

Otros animales, además de los humanos, también pueden padecer criptococosis. En particular, se sabe que los gatos desarrollan criptococosis. La aparición espontánea en gatos sanos también se observa en algunos casos, pero es especialmente frecuente en gatos con inmunidad debilitada debido a una infección por el virus de la inmunodeficiencia felina o una infección por el virus de la leucemia felina. En Japón, *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* suele ser el patógeno de la criptococosis felina. Se cree que la criptococosis en animales no humanos causa predominantemente una infección oportunista. En los mamíferos, aves, reptiles, etc. que padecen criptococosis pueden aparecer síntomas similares a los del resfriado, neumonía, encefalitis, abortos, endometritis, dermatitis, mastitis, etc. Los pájaros son portadores del patógeno *Cryptococcus neoformans*, y los excrementos de las aves (especialmente de las palomas) proporcionan nutrientes, por lo que a menudo se encuentran hongos en el suelo contaminado con ellos.

60

65

Por otro lado, la tasa de incidencia de las infecciones fúngicas ha aumentado significativamente en las últimas décadas. Muchos de estos hongos se han vuelto resistentes a los agentes antifúngicos de primera línea, como los azoles y los

polienos, lo que dificulta el tratamiento adecuado y/o la prevención de las enfermedades. El aumento de las infecciones fúngicas y la resistencia a los agentes terapéuticos convencionales son importantes amenazas para la salud pública mundial.

Para el tratamiento de la criptococosis se utilizan agentes antifúngicos como el fluconazol (FLCZ), agentes antifúngicos a base de azoles y similares. Sin embargo, se han notificado cepas resistentes al FLCZ aisladas de pacientes humanos con criptococosis. Además, se han notificado aislamientos de cepas de *Cryptococcus neoformans* resistentes al FLCZ procedentes de gatos con criptococosis. Además, se ha informado de que si las cepas resistentes al FLCZ se cultivan en un medio que contenga voriconazol (VRCZ), que es un agente antifúngico a base de azoles que tiene una actividad antibacteriana más fuerte que el FLCZ, las cepas multirresistentes a los agentes antifúngicos a base de azoles se separan fácilmente. La aparición de bacterias multirresistentes contra los antifúngicos a base de azoles, que se utilizan como antifúngicos de primera línea, es un problema importante.

El ravuconazol es un agente antifúngico a base de azoles similar al fluconazol y al voriconazol, y presenta una actividad efectiva contra una amplia variedad de hongos. Se ha informado de que presenta una excelente actividad particularmente frente a *Candida albicans* o *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* (Documento no de patente 1: Yamaguchi, MedMycol. J., vol. 57E, E73-E110, 2016). El ravuconazol es un agente antifúngico a base de triazol similar al fluconazol, pero no se utiliza actualmente como producto farmacéutico.

Lista de citas

Documento no de patente

Documento no de patente 1: Yamaguchi, Med. Mycol. J., vol. 57E, E73-E110, 2016. Documento no de patente 2: Wang Li, Zheng Rui, Shigefumi Maesaki, Shigeru Kohno: "In vitro and in vivo activities of the new triazole BMS-207147 against *Cryptococcus neoformans*", Chinese Journal of Antibiotics, vol. 27, no. 9, 30 September 2002, pages 560-564, DOI:10.13461/j.cnki.cja.002628

Resumen de la invención

Problema técnico

Un objeto de la presente invención es proporcionar un agente antifúngico que es efectivo contra la criptococosis, que es resistente al menos a dos agentes antifúngicos a base de triazol seleccionados del grupo que consiste en fluconazol, itraconazol y voriconazol.

Solución al problema

Los presentes inventores han estudiado intensamente para resolver el problema anterior y, como resultado, han descubierto que el ravuconazol presenta una acción antifúngica efectiva contra el serotipo A (*Cryptococcus neoformans* var. *grubii*) de *Cryptococcus neoformans*, que es uno de los microorganismos causantes de la criptococosis, y exhibe una acción antifúngica contra *Cryptococcus neoformans* que se ha vuelto multirresistente, lo que condujo a la realización de la presente invención. La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas. Cualquier referencia en la descripción de los métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para usarse en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia. La presente invención incluye los siguientes aspectos.

[1] Un agente antifúngico que comprende ravuconazol como principio activo, en donde el agente se administra a un animal que padece criptococosis.

[2] El agente antifúngico según el [1] anterior, en donde el animal que padece criptococosis es un animal infectado con un virus de inmunodeficiencia o un virus de leucemia.

[3] El agente antifúngico según los [1] o [2] anteriores, en donde el animal padece *Cryptococcus neoformans* var. *grubii*.

[4] El agente antifúngico según el [3] anterior, en donde el *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* es resistente al menos a uno seleccionado del grupo que consiste en fluconazol, itraconazol y voriconazol.

[5] El agente antifúngico según el [3] anterior, en donde el *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* es resistente al menos a dos seleccionados del grupo que consiste en fluconazol, itraconazol y voriconazol.

[6] El agente antifúngico según el [1] anterior, en donde la criptococosis es una criptococosis causada por criptococos resistentes a agentes antifúngicos distintos del ravuconazol.

[7] El agente antifúngico según el [6] anterior, en donde el agente antifúngico distinto del ravuconazol es al menos un agente antifúngico seleccionado del grupo que consiste en fluconazol, itraconazol y voriconazol.

[8] El agente antifúngico según cualquiera de los [1] a [7] anteriores, en donde el animal es un ser humano

[9] El agente antifúngico según cualquiera de los [1] a [7] anteriores, en donde el animal es un gato.

[10] Un agente antifúngico que comprende como principio activo un profármaco de ravuconazol, en donde el agente se administra a un animal que padece criptococosis.

[11] El agente antifúngico según el [10] anterior, en donde el animal que padece criptococosis está infectado con un virus de inmunodeficiencia o un virus de leucemia.

- [12] El agente antifúngico según los [10] o [11] anteriores, en donde el animal padece *Cryptococcus neoformans var. grubii*.
- [13] El agente antifúngico según el [12] anterior, en donde el *Cryptococcus neoformans var. grubii* es resistente al menos a uno seleccionado del grupo que consiste en fluconazol, itraconazol y voriconazol.
- 5 [14] El agente antifúngico según el [12] anterior, en donde el *Cryptococcus neoformans var. grubii* es resistente al menos a dos seleccionados del grupo que consiste en fluconazol, itraconazol y voriconazol.
- [15] El agente antifúngico según el [10] anterior, en donde la criptococosis es una criptococosis causada por criptococos resistentes a agentes antifúngicos distintos del ravuconazol.
- [16] El agente antifúngico según el [15] anterior, en donde el agente antifúngico distinto del ravuconazol es al menos un agente antifúngico seleccionado del grupo que consiste en fluconazol, itraconazol y voriconazol.
- 10 [17] El agente antifúngico según cualquiera de los [10] a [16] anteriores, en donde el profármaco de ravuconazol es fosravuconazol.
- [18] El agente antifúngico según cualquiera de los [10] a [17] anteriores, en donde el animal es un ser humano
- [19] El agente antifúngico según cualquiera de los [10] a [17] anteriores, en donde el animal es un gato.
- 15 [20] Un agente antifúngico que comprende ravuconazol como principio activo, en donde el agente se administra a un animal que padece criptococo resistente a al menos dos agentes antifúngicos a base de triazol seleccionados del grupo que consiste en fluconazol, itraconazol y voriconazol.
- [21] El agente antifúngico según el [20] anterior, en donde el criptococo es *Cryptococcus neoformans var. grubii*.
- [22] Un agente antifúngico que comprende como principio activo un profármaco de ravuconazol, en donde el agente se administra a un animal que padece criptococo resistente a al menos dos agentes antifúngicos a base de triazol seleccionados del grupo que consiste en fluconazol, itraconazol y voriconazol.
- 20 [23] El agente antifúngico según el [22] anterior, en donde el criptococo es *Cryptococcus neoformans var. grubii*.
- [24] El agente antifúngico según cualquiera de los [22] a [23] anteriores, en donde el profármaco de ravuconazol es fosravuconazol.
- 25 [25] El agente antifúngico según cualquiera de los [20] a [24] anteriores, en donde el animal es un ser humano
- [26] El agente antifúngico según cualquiera de los [20] a [24] anteriores, en donde el animal es un gato.
- [27] Un método para tratar a un animal que padece criptococosis, que comprende administrar al animal una cantidad terapéuticamente efectiva de ravuconazol.
- [28] El método según el [27] anterior, el animal que padece de criptococosis es un animal infectado con un virus de inmunodeficiencia o un virus de leucemia.
- 30 [29] El método según el [27] o [28] anterior, en donde el animal padece de *Cryptococcus neoformans var. grubii*.
- [30] El método según el [29] anterior, en donde el *Cryptococcus neoformans var. grubii* es resistente al menos a uno seleccionado del grupo que consiste en fluconazol, itraconazol y voriconazol.
- [31] El método según el [27] anterior, en donde la criptococosis es una criptococosis causada por criptococos resistentes a agentes antifúngicos distintos del ravuconazol.
- 35 [32] El método según el [31] anterior, en donde el agente antifúngico distinto del ravuconazol es al menos un agente antifúngico seleccionado del grupo que consiste en fluconazol, itraconazol y voriconazol.
- [33] El método según cualquiera de los [27] a [32] anteriores, en donde el animal es un ser humano.
- [34] El método según cualquiera de los [27] a [32] anteriores, en donde el animal es un gato.
- 40 [35] Un método para tratar a un animal que padece criptococosis, que comprende administrar al animal una cantidad terapéuticamente efectiva de profármaco de ravuconazol.
- [36] El método según el [35] anterior, el animal que padece de criptococosis es un animal infectado con un virus de inmunodeficiencia o un virus de leucemia.
- [37] El método según el [35] o [36] anterior, en donde el animal padece de *Cryptococcus neoformans var. grubii*.
- 45 [38] El método según el [37] anterior, en donde el *Cryptococcus neoformans var. grubii* es resistente al menos a uno seleccionado del grupo que consiste en fluconazol, itraconazol y voriconazol.
- [39] El método según el [35] anterior, en donde la criptococosis es una criptococosis causada por criptococos resistentes a agentes antifúngicos distintos del ravuconazol.
- [40] El método según el [39] anterior, en donde el agente antifúngico distinto del ravuconazol es al menos un agente antifúngico seleccionado del grupo que consiste en fluconazol, itraconazol y voriconazol.
- 50 [41] El método según cualquiera de los [35] a [40] anteriores, en donde el profármaco de ravuconazol es fosravuconazol.
- [42] El método según cualquiera de los [35] a [41] anteriores, en donde el animal es un ser humano.
- [43] El método según cualquiera de los [35] a [41] anteriores, en donde el animal es un gato.

55 Efectos ventajosos de la invención

La presente invención proporciona un agente antifúngico que es efectivo contra la criptococosis, que es resistente al menos a dos agentes antifúngicos a base de triazol seleccionados del grupo que consiste en fluconazol, itraconazol y voriconazol.

60 Descripción de las modalidades

En lo sucesivo, la presente invención se ilustrará con referencia a las realizaciones ejemplares junto con los métodos y materiales preferidos que pueden utilizarse en la práctica de la presente invención. Sin embargo, la presente invención no se limita a las realizaciones descritas a continuación. A menos que se especifique lo contrario en las frases, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente memoria descriptiva tienen el mismo significado que los entendidos

generalmente por las personas con conocimientos ordinarios en la técnica a la que pertenece la presente invención. Cualquier material y método equivalente o similar a los descritos en la presente memoria puede utilizarse para poner en práctica la presente invención.

5 En la presente memoria descriptiva, cuando se utiliza la expresión "X a Y", se utiliza para incluir X como el límite inferior e Y como el límite superior, o para incluir X como el límite superior e Y como el límite inferior.

10 Tal como se utiliza en la presente, el término "ravuconazol" en el contexto de un agente antifúngico o método terapéutico se utiliza para incluir todo el ravuconazol, sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos y solvatos. Tal como se utiliza en la presente, el término "fosravuconazol" en el contexto de un agente antifúngico o método terapéutico se utiliza para incluir todo el fosravuconazol, sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos y solvatos.

15 Un aspecto de la presente invención es un agente antifúngico que contiene ravuconazol como principio activo, destinado a ser utilizado en un animal que padece criptococos y que ha adquirido resistencia multimedicamentosa a un agente antifúngico a base de azoles.

Otro aspecto de la presente invención es un agente antifúngico que contiene ravuconazol como principio activo, destinado a ser utilizado en un animal infectado por un virus de inmunodeficiencia o un virus de leucemia y que además padece criptococosis.

20 Otro aspecto de la presente invención es un agente antifúngico que contiene un profármaco de ravuconazol, preferentemente fosravuconazol, como principio activo, destinado a ser utilizado en un animal que padece criptococosis.

25 Otro aspecto de la presente invención es un agente antifúngico que contiene un profármaco de ravuconazol, preferentemente fosravuconazol, como principio activo, que está destinado a ser utilizado para un animal que padece criptococo y que ha adquirido resistencia multifarmacológica a un agente antifúngico a base de azoles.

Otro aspecto de la presente invención es un agente antifúngico que contiene un profármaco de ravuconazol, preferentemente fosravuconazol, como principio activo, que está destinado a utilizarse para un animal infectado con un virus de inmunodeficiencia o un virus de leucemia y que además padece criptococosis.

Otro aspecto de la presente invención es un método para tratar a un animal que padece criptococosis, en donde se administra al animal una cantidad terapéuticamente efectiva de ravuconazol.

35 Otro aspecto de la presente invención es un método para tratar a un animal que padece criptococos y que ha adquirido multiresistencia a un antifúngico a base de azoles, en donde se administra al animal una cantidad terapéuticamente efectiva de ravuconazol.

40 Otro aspecto de la presente invención es un método para tratar a un animal infectado por un virus de la inmunodeficiencia o un virus de la leucemia y que además padece criptococosis, en donde se administra al animal una cantidad terapéuticamente efectiva de ravuconazol.

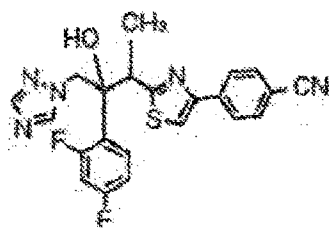
Otro aspecto de la presente invención es un método para tratar un animal que padece criptococosis, en donde se administra al animal una cantidad terapéuticamente efectiva de profármaco de ravuconazol, preferentemente fosravuconazol.

50 Otro aspecto de la presente invención es un método para tratar un animal que padece criptococosis que ha adquirido resistencia a múltiples fármacos frente a un agente antifúngico basado en azoles, en donde se administra al animal una cantidad terapéuticamente efectiva de profármaco de ravuconazol, preferentemente fosravuconazol.

Otro aspecto de la presente invención es un método para tratar un animal infectado con un virus de la inmunodeficiencia o un virus de la leucemia y que además padece criptococosis, en donde se administra al animal una cantidad terapéuticamente efectiva de profármaco de ravuconazol, preferentemente fosravuconazol.

55 Se ha descrito que el ravuconazol es un compuesto que muestra una actividad antifúngica contra diversos hongos patógenos, como Candida, Aspergillus y Cryptococcus. El ravuconazol es un compuesto antifúngico a base de azoles que tiene la siguiente fórmula estructural (I), y posee una estructura química similar a la del fluconazol.

Fórmula química 1

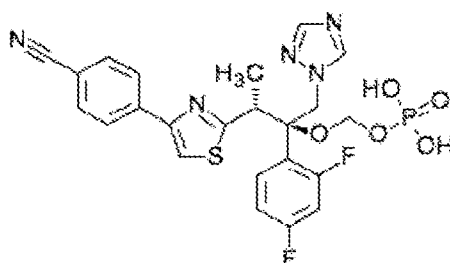


I

Un método para producir ravuconazol se divulga en, por ejemplo, Organic Process Research & Development 2009, 13, 716-728, y puede producirse con referencia a dicha divulgación. Dicha divulgación forma parte de la presente memoria descriptiva como referencia. En la producción, los expertos en la técnica pueden utilizar adecuadamente técnicas conocidas en la técnica en cuestión sin limitación alguna.

El fosravuconazol es un compuesto que tiene la siguiente fórmula estructural (II) en la que el grupo hidroxilo del ravuconazol está sustituido por un éster fosfomono oximetil.

Fórmula química 2



II

El fosravuconazol es un profármaco del ravuconazol que se convierte rápidamente en ravuconazol cuando se administra a seres humanos. El aducto de etanol L-lisina del fosravuconazol se comercializa actualmente como fármaco para la tiña ungueal. El fosravuconazol también puede sintetizarse adecuadamente mediante técnicas conocidas en la técnica.

El ravuconazol contenido en el agente antifúngico de la presente invención puede ser una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier sal no tóxica formada a partir de un compuesto representado por la fórmula (I). Las sales adecuadas incluyen, por ejemplo, pero sin limitarse a ellas, sales de ácidos inorgánicos como clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, fosfato, fosfato de hidrógeno, sulfato, etc., sales de ácidos orgánicos como acetato, trifluoroacetato, malato, succinato, tartrato, lactato, citrato, maleato, fumarato, sorbato, ascorbato, salicilato, ftalato, sulfonato de metilo, sulfonato de trifluorometilo, sulfonato de benceno, etc., sales inorgánicas como sal de amonio, etc., sales de metales alcalinos como la sal de sodio, la sal de potasio, etc., sales de metales alcalinotérreos como la sal de calcio, la sal de magnesio, etc., sales de grupos ácidos como la sal de ácido carboxílico, etc., alquilaminas inferiores como la metilamina, la etilamina, la ciclohexilamina, etc., sales con bases orgánicas como alquilaminas inferiores sustituidas como dietanolamina, trietanolamina, etc., y sales de aminoácidos como sal de glicina, sal de lisina, sal de arginina, sal de ornitina, sal de ácido glutámico, sal de ácido aspártico, etc.

El ravuconazol contenido en el agente antifúngico de la presente invención también puede ser un producto hidratado, como un hidrato formado a partir de un compuesto representado por la fórmula (I), o un solvato y similares. Tal como se utiliza en la presente, el término "hidrato" designa un compuesto o una sal del mismo que contiene además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida por fuerzas intermoleculares no covalentes. Tal como se utiliza en la presente, el término "disolvente" designa un compuesto o una sal del mismo que comprende además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de disolvente unido por fuerzas intermoleculares no covalentes. Los disolventes preferidos son volátiles, no tóxicos y/o con trazas de disolventes aceptables para su administración a humanos. Ejemplos de ello son, entre otros, el agua, el etanol y similares.

El fosravuconazol contenido en el agente antifúngico de la presente invención puede ser una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier sal no tóxica formada a partir de un compuesto representado por la fórmula (II). En concreto, pueden mencionarse las sales anteriormente descritas en relación con el ravuconazol.

El fosravuconazol contenido en el agente antifúngico de la presente invención puede ser un producto hídrico tal como un hidrato formado a partir de un compuesto representado por la fórmula (II) o un solvato y similares. El hidrato y el solvato tienen el mismo significado que antes. Los disolventes preferidos son volátiles, no tóxicos y/o con trazas de disolventes aceptables para su administración a seres humanos, e incluyen, entre otros, agua, etanol y similares.

El fosravuconazol contenido en el agente antifúngico de la presente invención como principio activo es preferiblemente un aducto de etanol de L-lisina de fosravuconazol.

El agente antifúngico de la presente invención puede contener un profármaco de ravuconazol como principio activo. El "profármaco" de ravuconazol incluye tanto el "éster profármaco" como el "éter profármaco". El "éster del profármaco" incluye ésteres y carbonatos formados por la reacción de un hidroxilo de un compuesto representado por la fórmula (I) con cualquiera de un alquilo, un alcoxi o un agente acilante sustituido por arilo o un agente fosforilante mediante un método conocido por los expertos en la técnica para generar un acetato, pivalato, carbonato de metilo, benzoato, éster de aminoácido, fosfato, éster de semácido (por ejemplo, malonato, succinato o glutarato) y similares. Tal como se utiliza en la presente, el término "éter profármaco" incluye tanto los acetales de fosfato como los O-glucósidos de compuestos representados por la fórmula antes mencionada, que se producen utilizando métodos conocidos por los expertos en la técnica.

El profármaco se refiere a un compuesto que se convierte en el compuesto de origen representado por la fórmula (I) *in vivo*, por ejemplo, por hidrólisis en sangre.

El profármaco de ravuconazol contenido en el agente antifúngico de la presente invención puede ser una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El profármaco de ravuconazol contenido en el agente antifúngico de la presente invención también puede ser un producto hídrico como un hidrato, o un solvato y similares.

El profármaco contenido en el agente antifúngico de la presente invención es preferiblemente fosravuconazol, y más preferiblemente un aducto de etanol fosravuconazol-L-lisina.

El agente antifúngico de la presente invención puede incluir uno o más portadores farmacéuticamente aceptables y, según proceda, otros agentes antifúngicos, además de cualquiera de ravuconazol o un profármaco de ravuconazol.

Tal como se utiliza en la presente, el término "portador farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, agentes de recubrimiento, antioxidantes, agentes quelantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos), tensoactivos, agentes amortiguadores, agentes de ajuste de la tonicidad, agentes retardadores de la absorción, sales, estabilizadores de fármacos, excipientes, diluyentes, aglutinantes, agentes desintegrantes, agentes edulcorantes, fragancias, agentes de abundancia, tintes, etc., y combinaciones de los mismos, tal como conocen los expertos en la técnica. A menos que alguno de los portadores sea incompatible con el principio activo de la presente invención, puede utilizarse en el agente antifúngico (en lo sucesivo, denominado composición en algunos casos) o en el método terapéutico de la presente invención.

Tal como se utiliza en la presente, el término "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere al ravuconazol o a un profármaco del ravuconazol (preferiblemente, fosravuconazol) en una cantidad suficiente para producir un efecto terapéutico, cuando se administra a un mamífero que necesita tratamiento. La cantidad terapéuticamente efectiva varía en función del sujeto y de los síntomas de la enfermedad a tratar, el peso y la edad del sujeto, la gravedad de los síntomas de la enfermedad, el método de administración y similares, y puede determinarse fácilmente por los expertos en la técnica.

Tal como se utiliza en la presente, el término "sujeto" es un animal que necesita tratamiento e incluye mamíferos, aves y peces. Típicamente, el animal es un mamífero. Por ejemplo, se refiere a un primate (por ejemplo, un humano), un gato, un perro, una vaca, una oveja, una cabra, un caballo, un conejo, una rata, un ratón, un koala y similares. En ciertas realizaciones, el animal como sujeto es preferiblemente un humano, un gato o un perro, y más preferiblemente un humano o un gato.

El sujeto al que se administra el agente antifúngico de la presente invención es un animal que padece criptococosis. Preferiblemente, se trata de un animal que padece criptococosis y tiene una función del sistema inmunitario disminuida debido a una infección por un virus de inmunodeficiencia o un virus de leucemia o por otros motivos. Más preferiblemente, se trata de un animal que padece *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* como patógeno causante de la criptococosis.

El agente antifúngico de la presente invención que contiene cualquiera de ravuconazol (la fórmula (I)) o un profármaco de ravuconazol (por ejemplo, fosravuconazol (la fórmula (II))) puede formularse según los métodos conocidos para formular composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas representativas pueden incluir los portadores farmacéuticamente aceptables descritos anteriormente. El uso de estos portadores es bien conocido en la técnica. Además, un método para preparar una composición farmacéutica que contenga un principio activo es bien conocido en la técnica.

La composición de la presente invención puede formularse para adaptarse a una vía de administración específica según el uso previsto. Las vías de administración incluyen, entre otras, la administración oral, parenteral, intravenosa, intradérmica, subcutánea, transdérmica, por inhalación, tópica, transmucosa o rectal. Las composiciones de la presente invención pueden formularse en forma sólida o líquida. La forma sólida incluye, entre otros, comprimidos, cápsulas, píldoras, gránulos, polvos o supositorios. La forma líquida incluye, entre otras, disoluciones, suspensiones o emulsiones. La composición de la presente invención se administra preferentemente por vía oral.

La composición de la presente invención formulada para administración oral puede ser una composición líquida o una composición sólida. Para las formulaciones líquidas, se puede preparar una composición utilizando portadores líquidos como agua, glicoles, aceites, alcoholes y materiales análogos. Para formulaciones sólidas como comprimidos y cápsulas, puede prepararse una composición utilizando portadores sólidos como almidones, azúcares, caolín, etilcelulosa, carbonato de calcio y carbonato de sodio, fosfato de calcio, talco, lactosa y similares, conteniendo generalmente un aglutinante, un desintegrante y materiales análogos junto con un lubricante como el estearato de calcio. Los comprimidos y las cápsulas son las formas de dosificación oral más ventajosas porque son fáciles de administrar. Para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación, es especialmente ventajoso formular la composición en forma de dosificación unitaria. La composición en forma de dosificación unitaria constituye un aspecto de la invención.

La composición puede prepararse para inyección y adoptar la forma de disolución, emulsión o suspensión en un vehículo oleoso o acuoso, como cloruro de sodio al 0,85 % o dextrosa al 5 % en agua. También puede contener agentes formuladores como agentes suspensorios, estabilizadores y/o dispersantes. Pueden añadirse agentes amortiguadores y aditivos (solución salina o glucosa, etc.) para que la disolución sea isotónica. Para la administración intravenosa por goteo, los compuestos también pueden disolverse en alcohol/propilenglicol o polietilenglicol. Estas composiciones también pueden suministrarse en formas de dosificación unitarias, preferentemente en ampollas o en envases multidosis, con conservantes añadidos. Alternativamente, el principio activo puede estar en forma de polvo para reconstituir con un vehículo adecuado antes de la administración.

Para la administración de la composición de la presente invención se suele utilizar la administración oral o la administración intravenosa. Si la composición de la presente invención se utiliza para el tratamiento de la criptococosis, cuando es deseable tratar directamente los pulmones y los bronquios, se prefiere un método de inhalación cuando no hay ninguna complicación de infección del sistema nervioso central como la meningitis. Para la administración por inhalación, el compuesto de la presente invención suministrado en partículas de aerosol utilizando, por ejemplo, un nebulizador. Un sistema de suministro preferido para la inhalación es un aerosol de inhalación de dosis medida (MDI, por sus siglas en inglés). Se considera la administración oral o intravenosa, incluidas las preparaciones líquidas, si el paciente padece o es probable que padezca una infección del sistema nervioso central como la meningitis. Los preparados líquidos se utilizan preferentemente para la administración de las composiciones de la presente invención en el tratamiento de la criptococosis.

La dosis del compuesto en la composición de la presente invención se selecciona adecuadamente en función del tipo de enfermedad, el síntoma del sujeto a administrar, la edad, la vía de administración y similares. En el caso de la administración a seres humanos, por ejemplo, el preparado oral puede administrarse, entre otros, en una proporción generalmente de 10 a 5000 mg, preferiblemente de 20 a 2000 mg, más preferiblemente de 50 a 500 mg, y aún más preferiblemente de 100 a 200 mg al día, de una a dos veces al día, durante varias semanas a varios meses, en algunos casos, de seis meses a 1 año, de forma continua o intermitente. En el caso de la administración a gatos, por ejemplo, puede administrarse, pero sin limitarse a ello, en una proporción generalmente de 2 a 1000 mg, preferiblemente de 10 a 100 mg, y más preferiblemente de 20 a 40 mg al día, de una a dos veces al día, durante varias semanas a varios meses, en algunos casos, de seis meses a 1 año, de forma continua o intermitente.

La composición de la presente invención también puede contener otros agentes antifúngicos además de ravuconazol o fosravuconazol. Otros agentes antifúngicos incluyen, entre otros, natamicina, rimocidina, nistatina, anfotericina B, candicina, hamicina, perimicina, miconazol, ketoconazol, clotrimazol, econazol, omoconazol, bifonazol, butoconazol, fenticonazol, isoconazol, oxiconazol, sertaconazol, sulconazol, tioconazol, fluconazol, fosfluconazol, itraconazol, isavuconazol, posaconazol, voriconazol, terconazol, albaconazol, abafungina, terbinafina, naftifina, butenafina, amorolfina, anidulafungina, caspofungina, micafungina, ciclopirox, tolnaftato o flucitosina. Así, la composición de la presente invención contiene una combinación (agente combinado) de los dos o más principios activos, incluidos otros agentes antifúngicos, además de ravuconazol o un profármaco de ravuconazol (preferentemente, fosravuconazol).

Las composiciones de la presente invención también pueden administrarse concomitantemente con otros agentes antifúngicos para una terapia concomitante. La administración concomitante incluye la administración secuencial, simultánea o paralela de los dos fármacos. Como otros agentes antifúngicos que pueden administrarse concomitantemente, los agentes antifúngicos pueden utilizarse sin limitación.

Además, la presente invención incluye un método para tratar la criptococosis, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de ravuconazol o un profármaco de ravuconazol (preferentemente, fosravuconazol) a un paciente. Además, la presente invención incluye un método para tratar la criptococosis, que comprende la administración a un paciente en combinación con otros agentes antifúngicos conocidos (uso concomitante). Otros agentes antifúngicos incluyen los ejemplificados con respecto al agente combinado descrito anteriormente.

Ejemplos

En lo sucesivo, la presente invención se describirá específicamente con referencia a ejemplos, pero la presente invención no se limita a los siguientes ejemplos.

Se utilizaron aislados clínicos de *Cryptococcus neoformans* y cepas multirresistentes aisladas de cepas resistentes al

fluconazol (FLCZ) para probar su sensibilidad al ravuconazol.

(Ejemplo 1) Separación del aislado y de la cepa resistente

Se obtuvieron seis aislados de criptococo de gatos infectados por la piel y cinco de gatos infectados sistémicamente, para un total de 11 cepas. Una cepa de criptococo cutáneo de gato y una cepa de criptococo sistémico de gato eran resistentes al fluconazol.

Tres aislados de criptococo fueron adquiridos de humanos infectados por la piel.

Todos los aislados adquiridos anteriormente eran cepas de *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* (tipo A).

Además, como se describe más adelante, se adquirieron 3 cepas multirresistentes al fluconazol (FLCZ) y al voriconazol (VRCZ) como agentes antifúngicos a base de azoles.

Se inocularon células de *Cryptococcus neoformans* resistentes al fluconazol (FLCZ) separadas clínicamente ($2,3 \times 10^5$) en medio de agar glucosa Sabouraud que contenía 3 µg/ml de voriconazol (VRCZ), y se cultivaron a temperatura ambiente durante 7 días. A continuación, se inocularon 12 colonias generadas en la placa en un medio de agar glucosa Sabouraud que contenía 5 µg/ml de VRCZ. Se cultivó a temperatura ambiente durante 10 días y las colonias obtenidas se volvieron a subcultivar para obtener 3 cepas multirresistentes a los azoles.

(Ejemplo 2) Sensibilidad a cada fármaco a base de azoles

Las cepas obtenidas en el ejemplo 1 se mantuvieron en medio de agar glucosa Sabouraud hasta la prueba de sensibilidad a los compuestos antifúngicos.

La sensibilidad al ravuconazol (RVCZ) se determinó según la directriz CLSI M27-A3 mediante ensayo de microdilución en caldo. La concentración inhibitoria mínima (MIC, por sus siglas en inglés) se midió tras el cultivo a 35 °C durante 72 horas. La MIC se definió como la concentración más baja que induce una inhibición significativa del crecimiento (inhibición de alrededor del 50 % o más).

La sensibilidad al fluconazol (FLCZ), al itraconazol (ITCZ) y al voriconazol (VRCZ) se evaluó mediante la prueba E. La prueba E se realizó utilizando un medio de agar RPMI-1640 colocado en una placa de Petri de 90 mm de acuerdo con la Guía técnica 10 de la prueba E (AB BIODISK, Suecia). Las tiras de gradiente para la prueba E se adquirieron en AB BIODISK. Las MIC para el FLCZ, ITCZ y VRCZ se determinaron tras el cultivo a 35 °C durante 72 horas. Cada aislado se sometió a prueba dos veces en momentos de desplazamiento, y cada prueba incluyó dos mediciones.

Los resultados de las pruebas se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Número de cepa	Origen	FLCZ ^a	ITCZ ^a	VRCZ ^a	RVCZ ^b
No.1	Criptococosis cutánea felina	3	0,047	0,008	0,03125
No.2	Criptococosis sistémica felina	< 0,016	0,002	< 0,002	0,03125
No.3	Criptococosis sistémica felina	8	0,23	0,032	0,03125
No.4	Criptococosis cutánea felina	16	0,018	0,064	0,0625
No.5	Criptococosis cutánea felina	32	0,5	0,125	0,0625
No.6	Criptococosis sistémica felina	2	0,064	0,047	0,125
No.7	Criptococosis sistémica felina	1,5	0,38	0,032	0,0625
No.8 ^c	Criptococosis sistémica felina	> 256	0,25	0,094	0,125
No.9	Criptococosis sistémica felina	1,5	0,23	0,012	0,03125
No.10	Criptococosis cutánea felina	14	0,75	0,023	0,125
No.11	Criptococosis cutánea humana	1,5	0,19	0,003	0,03125
No.12	Criptococosis cutánea humana	1,5	0,125	0,006	0,03125
No.13	Criptococosis cutánea humana	0,75	0,125	0,003	0,03125
No.14 ^c	Criptococosis cutánea felina	128	0,38	0,023	0,125
No.15	Cepa resistente a múltiples azoles	> 256	> 32	12	0,5

Número de cepa	Origen	FLCZ ^a	ITCZ ^a	VRCZ ^a	RVCZ ^b
No. 16	Cepa resistente a múltiples azoles	> 256	> 32	8	0,5
No. 17	Cepa resistente a múltiples azoles	> 256	> 32	6	0,25
^a MIC se ensayaron mediante la prueba E. ^b MIC se ensayaron mediante el CL SI M27-A3. Cepa resistente al °FLCZ. FLCZ: fluconazol, ITCZ: itraconazol, VRCZ: voriconazol, RVCZ: ravuconazol					

La MIC media de los 14 aislados (nº 1-14) fue de 17,313 mg/L (intervalo: < 0,016-128 mg/L) para el fluconazol, 0,235 mg/L (intervalo: < 0,002-0,75 mg/L) para el itraconazol, 0,036 mg/L (intervalo: < 0,002-0,125 mg/L) para el voriconazol, y 0,0376 mg/L (intervalo: < 0,003125-0,25 mg/L) para el ravuconazol. El ravuconazol mostró resultados notables en comparación con otros compuestos antifúngicos a base de azoles.

5

10

Por otro lado, la MIC de las cepas multirresistentes a los azoles (Nos. 15-17) fue > 256 mg/L para el fluconazol, > 32 mg/L para el itraconazol, 6-12 mg/L para el voriconazol y 0,25-0,5 mg/L para el ravuconazol, es decir, el ravuconazol mostró un efecto notable.

La prueba CLSI M27-A3 y la prueba E MIC se realizaron utilizando *Candida parapsilosis* ATCC 22019 y *Candida kruzei* ATCC 6258 adquiridas a ATCC como controles. Como resultado, se observó una alta correlación entre los resultados de MIC de los fármacos basados en azoles obtenidos en la prueba CLSI M27-A3 y la prueba E, por lo que se compararon los resultados de ambas.

15

Aplicabilidad industrial

El agente antifúngico que contiene ravuconazol proporcionado por la presente invención es útil como agente terapéutico para la criptococosis.

20

REIVINDICACIONES

1. Un agente antifúngico que comprende como principio activo un compuesto seleccionado del grupo que consiste en ravuconazol, un éter profármaco de ravuconazol, un éster profármaco de ravuconazol y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos,
5 en donde el éster del profármaco se selecciona del grupo que consiste en ésteres y carbonatos formados haciendo reaccionar un hidroxilo del ravuconazol con cualquiera de un alquilo, un alcoxi o un agente acilante sustituido por arilo o un agente fosforilante, y en donde el éter profármaco se selecciona del grupo que consiste en acetales de fosfato y O-glucósidos de ravuconazol,
10 para uso en el tratamiento de un animal que padece criptococosis, en donde la criptococosis es una criptococosis causada por criptococos resistentes al menos a dos agentes antifúngicos a base de triazol seleccionados del grupo que consiste en fluconazol, itraconazol y voriconazol.
- 15 2. El agente antifúngico para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el animal padece *Cryptococcus neoformans* var. *grubii*.
3. El agente antifúngico para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde el animal que padece criptococosis es un animal infectado con un virus de inmunodeficiencia o un virus de leucemia.
20
4. El agente antifúngico para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el animal es un ser humano.
5. El agente antifúngico para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el animal es un gato.
25
6. El agente antifúngico para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el compuesto es fosravuconazol.
7. El agente antifúngico para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el compuesto es un aducto de etanol L-lisina de fosravuconazol.
30