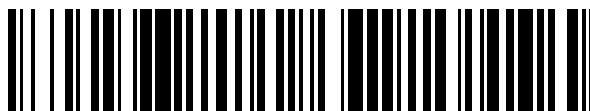


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 932 658**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/4196** (2006.01)

**A61K 31/4439** (2006.01)

**A61P 31/10** (2006.01)

**A61P 15/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.07.2018 PCT/US2018/044619**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.02.2019 WO19028034**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.07.2018 E 18755632 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.09.2022 EP 3661503**

54 Título: **Agentes antifúngicos con mayor actividad en el pH ácido**

30 Prioridad:

**04.08.2017 US 201762541370 P**

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

**23.01.2023**

73 Titular/es:

**SCYNEXIS, INC. (100.0%)  
1 Evertrust Plaza, 13th Floor  
Jersey City, NJ 07302, US**

72 Inventor/es:

**ANGULO GONZALEZ, DAVID A.**

74 Agente/Representante:

**GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo**

ES 2 932 658 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

Agentes antifúngicos con mayor actividad en el pH ácido

**Campo de la invención**

5 La presente divulgación se refiere al uso de compuestos antifúngicos triterpenoides derivados de la enfumafungina para tratar o prevenir infecciones fúngicas que se producen en o bajo condiciones ácidas en las que el pH es inferior a aproximadamente 7. Más particularmente, la divulgación se refiere al uso de triterpenoides derivados de la enfumafungina (o sales o hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos) que son inhibidores de la síntesis de (1,3)- $\beta$ -D-glucano, en el tratamiento o la prevención de infecciones por hongos o moho que se producen en condiciones o áreas anatómicas que tienen un pH ácido; tales infecciones incluyen infecciones vaginales por hongos 10 en las que el pH es típicamente de aproximadamente 4 a aproximadamente 4.5, abscesos en los que el pH suele ser de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 6,8, e infecciones del tracto gastrointestinal superior. Se espera que un agente antifúngico que muestre una mayor potencia antifúngica en pH ácido proporcione una ventaja en el tratamiento de las infecciones fúngicas que se producen en condiciones de pH bajo, tales como la candidiasis vulvovaginal (CVV), los abscesos y las infecciones del tracto gastrointestinal superior.

**15 Antecedentes de la invención**

Las infecciones fúngicas son un problema sanitario importante y se manifiestan más comúnmente como una enfermedad fúngica invasiva (por ejemplo, candidemia, aspergilosis invasiva), infecciones fúngicas localizadas (por ejemplo, empiema pleural y absceso localizado en el abdomen, cerebro, pulmón, etc.) e infecciones mucocutáneas (por ejemplo, candidiasis oral, esofágica y vulvovaginal). El tipo y el alcance de la infección dependen de los factores de virulencia del hongo patógeno, de las defensas del huésped y de las zonas anatómicas afectadas. 20

Las infecciones fúngicas sistémicas graves son más frecuentes en pacientes inmunodeprimidos, tales como los que reciben quimioterapia para tratar neoplasias, o los que reciben agentes inmunomoduladores para tratar afecciones inflamatorias crónicas, o los que sufren deficiencias inmunitarias, ya sean adquiridas o debidas a trastornos genéticos. A pesar de los tratamientos antifúngicos disponibles en la actualidad, las infecciones fúngicas sistémicas se asocian a una tasa de mortalidad de hasta el 50 %, dependiendo del patógeno y de la condición subyacente del paciente. 25

Las infecciones fúngicas localizadas se originan típicamente a través de la diseminación de las levaduras desde un área local donde normalmente colonizan a un área que normalmente es estéril (por ejemplo, un absceso en la cavidad abdominal después de una perforación intestinal o una cirugía) o por la entrada de hongos en la sangre o en el sistema linfático que llega a un órgano particular (*por ejemplo*, pulmón, hígado, bazo) y desarrolla una infección profunda. Los abscesos secundarios a una fuga gastrointestinal tras un traumatismo o una intervención quirúrgica suelen ser infecciones mixtas con participación de *Candida* spp. y bacterias, y suelen tener un pH bajo dentro del absceso (por ejemplo, un pH que oscila entre aproximadamente 5,5 y aproximadamente 6,8 dentro del absceso). 30

Las infecciones fúngicas mucocutáneas pueden ocurrir tanto en individuos inmunocomprometidos como en individuos no comprometidos. Las infecciones fúngicas mucocutáneas más comunes son las infecciones vulvovaginales por hongos, que están causadas predominantemente por especies de *Candida* y se denominan comúnmente candidiasis vulvovaginal (CVV). Se estima que la CVV afecta a entre el 70% y el 75% de las mujeres al menos una vez a lo largo de su vida (Sobel J., Vulvovaginal candidiasis, *Lancet* 369:1961-71 (2007)), y aunque no pone en peligro la vida, puede tener un impacto sustancial en la calidad de vida de las personas afectadas, especialmente en aquellas que sufren episodios recurrentes. Se calcula que el diagnóstico y el tratamiento de la CVV, junto con la pérdida de productividad debida a esta afección, suponen un coste de unos 1.000 millones de dólares en EE.UU. (Foxman B, *et al.*, *Candida* vaginitis: self-reported incidence and associated costs, *Sex Transm Dis* 2000, 27: 230-35 (2000)). Aunque la mayoría de las mujeres sólo presentan episodios esporádicos de CVV, algunas tienen manifestaciones más crónicas y/o episodios recurrentes, comúnmente denominados CVV. Varios agentes antifúngicos tópicos y dos orales (fluconazol e itraconazol) están aprobados para el tratamiento de la CVV en todo el mundo, aunque no hay ninguna terapia aprobada para la CVV. En EE.UU., el fluconazol es el único tratamiento oral aprobado para la CVV y, a nivel mundial, es el antifúngico oral más utilizado para tratar esta enfermedad. Sin embargo, en un estudio sobre el fluconazol oral que figura en la etiqueta de Diflucan<sup>®</sup>, la curación terapéutica, definida en el estudio como la resolución completa de los signos y síntomas, y un examen de hidróxido de potasio negativo y un cultivo negativo, sólo se logró en aproximadamente la mitad de los casos de CVV. Véase la etiqueta de Diflucan<sup>®</sup> (fluconazol) (mayo de 2011). El pH del medio vaginal es ácido (pH de aproximadamente 4 a 4,5) y permanece inalterado durante las infecciones por *Candida* spp.; se considera que este entorno de pH bajo es responsable, al menos en parte, de los resultados terapéuticos subóptimos con las terapias antifúngicas actuales para la CVV (Danby CS, *et al.*, Effect of pH on *in vitro* susceptibility of *Candida glabrata* and *Candida albicans* to 11 antifungal agents and implications for clinical use, *Antimicrob Agents Chemother* 56: 1403-6 (2012)). 35 40 45 50 55

La potencia de un agente antifúngico, expresada como la concentración inhibitoria mínima (CIM) que ha demostrado inhibir el crecimiento de un organismo en el 50% (CIM50) o en el 90% (CIM90) de los aislados probados, se ve afectada frecuentemente por el pH. Teniendo en cuenta la variabilidad debida a los procedimientos utilizados para

determinar las CIM, la relevancia clínica de las diferencias en las CIM en cualquier dirección que sean 4 veces o menos puede ser difícil de establecer, de forma que una diferencia de 4 veces, por ejemplo, puede no ser clínicamente significativa. Por otro lado, los cambios superiores a 4 veces se consideran generalmente significativos desde el punto de vista clínico y son probablemente importantes. Dado que el pH de los entornos en los que se producen las infecciones puede variar y puede tener un efecto sobre la eficacia clínica de los agentes antifúngicos destinados a tratar las infecciones, se ha estudiado y comunicado el impacto del pH sobre la potencia de los antifúngicos. Aunque la mayoría de las investigaciones relativas a la actividad antifúngica a pH bajo se han centrado en los aislados causantes de la CVV, las mismas especies de *Candida* causan otras infecciones en las que se espera que el pH sea ácido (por ejemplo, abscesos abdominales, candidiasis esofágica con reflujo, empiema pleural, etc.); en consecuencia, se espera que los hallazgos de estos informes que demuestran la disminución de la potencia de los antifúngicos a pH bajo sean aplicables a una gama más amplia de condiciones clínicas en las que el pH bajo es un factor común.

Danby *et al.* (2012) llevaron a cabo un estudio muy completo en el que se evaluó el efecto del pH en la potencia antifúngica de 11 agentes antifúngicos contra las especies de *Candida* más comunes que causan la CVV. Los resultados de ese estudio indicaron que, para la mayoría de los agentes antifúngicos, hubo un aumento de las CIM (por ejemplo, superior a 4 veces), lo que indica una disminución de la potencia antifúngica en condiciones ácidas (por ejemplo, pH de 4) en comparación con las condiciones de pH neutro (por ejemplo, pH de 7). En general, todos los antifúngicos pertenecientes a la clase química de los azoles, y en particular el fluconazol (el único agente azólico oral disponible para la CVV en la mayor parte del mundo), se vieron significativamente afectados por este fenómeno, lo que indica que muchas cepas de *Candida* que se considerarían susceptibles cuando la infección se produce en condiciones de pH neutro (por ejemplo, pH de aproximadamente 7) son resistentes cuando el entorno de pH es ácido (por ejemplo, pH de aproximadamente 4 - 4,5), tal como en la CVV. Danby C, *et al.* (2012) concluyeron que la disminución de la potencia antifúngica a pH ácido es un factor importante para explicar la falta de eficacia de algunos agentes antifúngicos en la CVV, en la que el pH suele ser de aproximadamente 4 a 4,5. Aunque algunos de los agentes antifúngicos probados en este experimento por Danby *et al.* (2012) parecían verse menos afectados por la disminución del pH, ninguno mostró un aumento significativo de la potencia antifúngica (por ejemplo, una disminución > 4 veces de la CIM) en condiciones ácidas

**Tabla A. Susceptibilidad antifúngica a diferentes condiciones de pH para *Candida* spp aislados (Adaptado de Danby *et al* 2012)**

		Valor ( $\mu\text{g/ml}$ )			
		FLUCONAZOL	ITRACONAZOL	VORICONAZOL	POSACONAZOL
Tipo (número de aislados testeados)	pH	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>50</sub>
Fluconazol - resistente <i>C. glabrata</i> (40)	7	8	0,125	0,125	0,125
	4	>64	1	8	4
Fluconazol - resistente <i>C. albicans</i> (10)	7	2	0,03	0,03	0,03
	4	32	0,03	2	0,03
Fluconazol - sensible <i>C. albicans</i> (15)	7	0,125	-	0,03	0,03
	4	1	-	0,03	0,03

		Valor ( $\mu\text{g/ml}$ )			
		KETOCONOZOL	AMFOTERICINA B	FLUCITOSINA	CASPOFUNGINA
Tipo (número de aislados testeados)	pH	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>50</sub>
Fluconazol - resistente <i>C. glabrata</i> (40)	7	0,06	0,125	0,125	0,5
	4	>16	4	0,125	0,5
Fluconazol - resistente <i>C. albicans</i> (10)	7	0,03	0,5	1	0,06
	4	0,5	16	0,5	0,06
Fluconazol - sensible <i>C. albicans</i> (15)	7	-	0,25	0,125	0,06
	4	-	8	0,125	0,06

El impacto del pH en la potencia antifúngica y sus implicaciones potenciales para el tratamiento de la CVV también ha sido informado por Boikov, *et al.*, *In vitro* activity of the novel echinocandin CD101 at pH 7 and 4 against *Candida* spp. isolates from patients with vulvovaginal candidiasis, *J Antimicrob Chemother* 72: 1355-1358 (2017). En el estudio de Boikov *et al.*, se evaluó la actividad antifúngica de los azoles aprobados para la CVV (fluconazol e itraconazol), así como de tres equinocandinas aprobadas (caspofungina, micafungina y anidulafungina) y de una equinocandina en desarrollo (CD101) a pH 7 y pH 4 contra las especies de *Candida* comúnmente asociadas a la CVV. El rendimiento tanto de los azoles como de las equinocandinas (los únicos inhibidores de la síntesis de glucano disponibles) se vio afectado negativamente por el pH bajo, lo que confirma los resultados de estudios anteriores de que este fenómeno no es exclusivo de una clase de antifúngicos (azoles), aunque algunas clases de fármacos parecen más afectadas que otras. Además, en consonancia con los resultados comunicados anteriormente, no hubo ningún caso de aumento significativo de la potencia antifúngica (por ejemplo, una disminución > 4 veces de la CIM) en condiciones ácidas. De este modo, la expectativa general de la técnica es que la potencia de los antifúngicos se ve afectada negativamente, al menos en cierto grado, por las condiciones de pH bajo.

La enfumafungina es un glucósido triterpénico hemiacetal que se produce en las fermentaciones de un *Hormonema* spp. asociado a las hojas vivas de *Juniperus communis* (patente de EE. UU. N° 5.756.472 Pelaez *et al.*, *Systematic and Applied Microbiology*, 23:333-343 (2000) Schwartz *et al.*, *JACS*, 122: 4882-4886 (2000) Schwartz, R.E., *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 11(11): 1761-1772 (2001)). La enfumafungina es uno de los varios glucósidos

triterpénicos que tienen actividad antifúngica *in vitro*. Se determinó que el modo de acción antifúngica de la enfumafungina y otros glucósidos triterpenoides antifúngicos era la inhibición de la síntesis de glucano de la pared celular fúngica por medio de su acción específica sobre la (1,3)- $\beta$ -D-glucano sintasa (Onishi *et al.*, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 44: 368-377 (2000); Pelaez *et al.*, (2000)). La 1,3- $\beta$ -D-glucano sintasa sigue siendo una diana atractiva para la acción de los fármacos antifúngicos porque está presente en muchos hongos patógenos y, por tanto, ofrece un amplio espectro antifúngico. Además, dado que no existe un homólogo en los mamíferos de la (1,3)- $\beta$ -D-glucano sintasa, los derivados de la enfumafungina descritos en el presente documento tienen poca o ninguna toxicidad basada en el mecanismo. Los derivados de compuestos triterpenoides de la enfumafungina utilizados de acuerdo con esta invención han demostrado actividad contra aislados fúngicos de *Candida* spp., incluidos aquellos aislados que son resistentes a los azoles u otros inhibidores de la glucano sintasa (por ejemplo, agentes lipoproteicos, como las equinocandinas), lo que indica que la diana biológica y molecular de los derivados de la enfumafungina es diferente de la de otros inhibidores de la glucano sintasa.

Se han desvelado diversos derivados de la enfumafungina, por ejemplo, en las publicaciones internacionales de patentes número WO 2007/126900 y WO 2007/127012.

Ciertos representantes de estos derivados de la enfumafungina pueden administrarse por vía oral, han mostrado una actividad antifúngica contra las especies de *Candida* y han mostrado una distribución adecuada en los tejidos, incluidos los tejidos vaginales. Al mismo tiempo, sin embargo, estudios anteriores muestran una disminución general de la potencia antifúngica de diversos agentes contra *Candida* spp. en entornos de pH ácido, y más concretamente en entornos de pH similares al medio vaginal (que tiene un pH de aproximadamente 4 - 4,5). Véase Danby *et al.* (2012) y Boikoy *et al.* (2017).

La actividad antifúngica de SCY-078, un compuesto representativo de los derivados de enfumafungina descritos en el presente documento, se evaluó en un estudio de viabilidad relativo al tratamiento de la CVV (Estudio de fase 2 de SCY-078 en la candidiasis vulvovaginal (CVV) moderada y grave; abril de 2017; [https://www.escmid.org/escmid\\_publications/escmid\\_elibrary/material/?mid=52113](https://www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary/material/?mid=52113))

Como primera etapa de la evaluación de viabilidad, se llevó a cabo un ensayo exploratorio de prueba de concepto en 96 pacientes con CVV aguda de moderada a grave. Los individuos recibieron comprimidos de SCY-078 por vía oral, administrados a una dosis de 1250 mg el día 1, seguida de 750 mg una vez al día durante 2 o 4 días. También se incluyó un grupo de comparación de pacientes que recibían fluconazol oral a la dosis aprobada (150 mg, dosis única). Ambos regímenes de dosis de SCY-078 mostraron una actividad similar. Los resultados de eficacia se presentan en la siguiente tabla:

**Tabla B. Población con intención de tratar (ITT)**

	SCY-078 (n = 64) Combinado	Fluconazol (n = 32)
Cura clínica*	78,1%	65,6%
Eradicación micológica*	70,3%	68,8%
Cura terapéutica*	56,3%	56,3%

\* En este estudio, la curación clínica se definió como la resolución de los signos y síntomas de la infección sin tratamiento antifúngico adicional (los signos y síntomas que tenían una puntuación de 2 o 1 al inicio debían ser 0, y los signos y síntomas con una puntuación de 3 al inicio debían ser 0 o 1, en la visita de prueba de la curación); la erradicación micológica se definió como un cultivo negativo para el patógeno de la levadura de referencia; y la curación terapéutica se definió como la curación clínica y la erradicación micológica.

Dado que varios compuestos, incluyendo todas las clases de antifúngicos clínicamente relevantes disponibles para su uso hasta la fecha, tales como los azoles, los polienos y las equinocandinas, han mostrado una potencia reducida en entornos de pH ácido (Danby *et al.* (2012) y Boikoy *et al.* (2017)), y más concretamente en entornos de pH similares al medio vaginal (que tiene un pH de aproximadamente 4 - 4,5), se evaluó la actividad antifúngica de SCY-078 en diferentes condiciones de pH como siguiente etapa en la evaluación de la viabilidad para el desarrollo de la clase de antifúngicos derivados de la enfumafungina para infecciones fúngicas en las que se espera un pH bajo.

Existe una necesidad en la técnica de la terapia antifúngica para los seres humanos, particularmente en el tratamiento de las infecciones fúngicas que se producen en condiciones de pH bajo, tales como la candidiasis vulvovaginal y las infecciones del tracto gastrointestinal, en las que el antifúngico mantiene la potencia en condiciones de pH bajo.

### Sumario de la invención

Se encontró sorprendentemente que el compuesto triterpenoide derivado de la enfumafungina SCY-078-un compuesto representativo de los derivados de la enfumafungina descritos en el presente documento-no mostraba

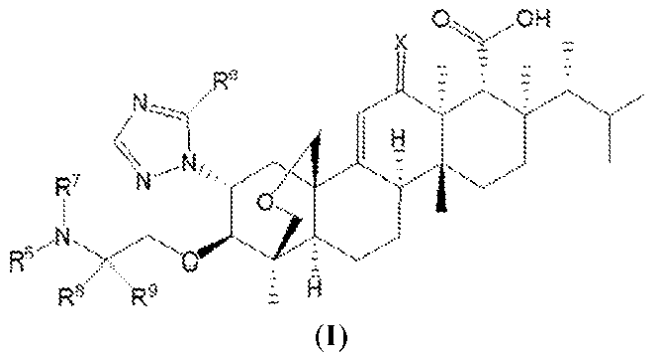
una potencia disminuida en condiciones de pH bajo. Además, el compuesto demostró inesperadamente una mayor actividad en esas condiciones. El compuesto triterpenoide derivado de la enfumafungina mostró sorprendentemente una actividad antifúngica significativamente mayor a un pH bajo representativo del entorno vaginal (pH 4,5). Además, el SCY-078 mostró una buena biodisponibilidad y una amplia distribución tisular tras su administración oral en ratones. Estas características son importantes para el tratamiento y la prevención de las infecciones fúngicas, incluida la CVV, cuando dicho tratamiento o prevención implica la administración oral.

La presente invención se relaciona con el uso del derivado de enfumafungina como se define en la reivindicación 1 para el tratamiento o la prevención de infecciones de candidiasis vulvovaginal (CVV) que ocurren en o bajo condiciones de acidez pH inferior a aproximadamente 5). Los derivados de la enfumafungina, y las sales o hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos, son útiles en la inhibición de la (1,3)-β-D-glucano sintasa, y son particularmente útiles en la prevención o el tratamiento de las infecciones fúngicas que se producen en condiciones locales ácidas, por ejemplo cuando el pH es de aproximadamente 5 o inferior, que son situaciones de infección en las que se necesita una potente actividad antifúngica en el arte.

La presente divulgación aborda necesidades en la técnica como las descritas anteriormente porque los derivados de enfumafungina descritos en la presente memoria (a) no sólo retienen inesperadamente la actividad en pH ácido, sino que (b) aún más sorprendentemente, demuestran una potencia antifúngica significativamente mejorada en condiciones de pH bajo. Estas propiedades son especialmente útiles y relevantes en el tratamiento de las infecciones fúngicas en zonas en las que se espera un pH ácido, y en las que se esperaría que otros antifúngicos tuvieran una potencia menor debido al bajo pH del entorno local. Algunos ejemplos de infecciones fúngicas en las que se espera un entorno de bajo pH son, entre otros, la candidiasis vulvovaginal (CVV), el absceso abdominal, el empiema pleural, el absceso pulmonar, el absceso hepático y el absceso orofaríngeo o esofágico.

Las aplicaciones de esta divulgación incluyen, pero no se limitan a la capacidad de lograr más fácilmente, en el sitio de la infección, concentraciones (de los derivados de enfumafungina) que son eficaces para tratar o prevenir una infección fúngica en condiciones ácidas (por ejemplo, para lograr más fácilmente concentraciones por encima de las CIM necesarias para tratar o prevenir una infección fúngica en condiciones ácidas) porque la actividad antifúngica de estos compuestos sorprendentemente es mayor en condiciones ácidas. Debido a que la actividad antifúngica se potencia en condiciones ácidas, las CIM de los presentes derivados de enfumafungina necesarias para tratar o prevenir una infección en condiciones de pH bajo son menores que las CIM de los derivados de enfumafungina necesarias para tratar o prevenir una infección en condiciones de pH de aproximadamente 7. La presente divulgación también permite, en el tratamiento o la prevención de una infección fúngica que se produce en condiciones de pH ácido (por ejemplo, a un pH de aproximadamente 5 o inferior), administrar dosis del derivado de enfumafungina que son inferiores a las dosis necesarias para tratar una infección fúngica en condiciones de pH de aproximadamente 7.

En un aspecto no reivindicado, la presente divulgación proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato del mismo:



en la que:

X es O o H, H;

R<sup>e</sup> es C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup> o un grupo heteroarilo de anillo de 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno, en el que el grupo heteroarilo está opcionalmente monosustituido en un carbono del anillo con fluoro o cloro o en un nitrógeno del anillo con oxígeno;

R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup>, R<sup>h</sup> y R<sup>i</sup> son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R<sup>j</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> o (cicloalquil C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>)alquilo;

R<sup>k</sup> es metilo o etilo; y

R<sup>l</sup> y R<sup>m</sup> opcionalmente se toman conjuntamente para formar un anillo saturado de 6 miembros que contiene 1 átomo de oxígeno,

en un individuo para el tratamiento o la prevención de una infección fúngica que se produce en condiciones de pH ácido. La infección fúngica puede ser una infección por hongos o moho que se produce en condiciones o áreas

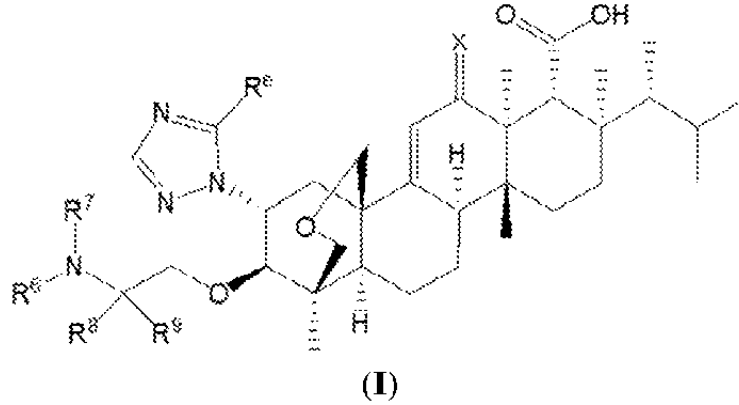
anatómicas que tienen un pH inferior a aproximadamente 7, incluyendo, por ejemplo, un pH de aproximadamente 5, aproximadamente 4,5 o aproximadamente 4. Dichas infecciones incluyen, entre otras, las infecciones vaginales por hongos, los abscesos fúngicos o los empiemas en cualquier localización, y las infecciones en el tracto gastrointestinal superior.

5 En un aspecto no reivindicado, la presente divulgación también proporciona procedimientos para tratar o prevenir una infección fúngica que se produce en condiciones de pH ácido en un individuo por medio de la administración del compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato del mismo. Además, la divulgación proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato del mismo en la preparación de un medicamento para tratar una infección fúngica que se produce en condiciones de pH ácido en un individuo.

**Descripción detallada de la invención**

15 Informes anteriores han demostrado que la potencia de la mayoría de los agentes antifúngicos disminuye a un pH bajo. Hasta la fecha, ningún antifúngico ha mostrado un aumento significativo de la potencia (por ejemplo, como lo demuestra una reducción de > 4 veces en la CIM) cuando se prueba contra *Candida glabrata* y *Candida albicans* (las especies de *Candida* más comunes que causan infecciones en los seres humanos) en condiciones ácidas. Inesperadamente, los derivados de la enfumafungina descritos en la presente memoria muestran una mejora significativa en su potencia antifúngica cuando se prueban a bajo pH, proporcionando la base para un beneficio clínico inesperado cuando se utilizan los compuestos en el tratamiento o la prevención de infecciones fúngicas en condiciones de bajo pH. Los ejemplos de un beneficio clínico potencial de la actividad mejorada de los derivados de enfumafungina en condiciones ácidas incluyen, pero no se limitan a: una mayor eficacia en el tratamiento o la prevención de las infecciones fúngicas que se producen en condiciones ácidas, una mayor probabilidad de alcanzar concentraciones tisulares que están por encima de la CIM del patógeno fúngico causante (proporcionando una mayor oportunidad de matar o prevenir el crecimiento del patógeno), y la oportunidad de lograr resultados exitosos mientras se administran dosis de los derivados de enfumafungina que son más bajas que las dosis que se requerirían para tratar o prevenir una infección en condiciones de pH neutro.

En un aspecto no reivindicado, la presente divulgación proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato del mismo:



en la que:

30 X es O o H, H;

R<sup>e</sup> es C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup> o un grupo heteroarilo de anillo de 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno, en el que el grupo heteroarilo está opcionalmente monosustituido en un carbono del anillo con fluoro o cloro o en un nitrógeno del anillo con oxígeno;

R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup>, R<sup>h</sup> y R<sup>i</sup> son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

35 R<sup>h</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> o (cicloalquil C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>)alquilo;

R<sup>g</sup> es metilo o etilo; y

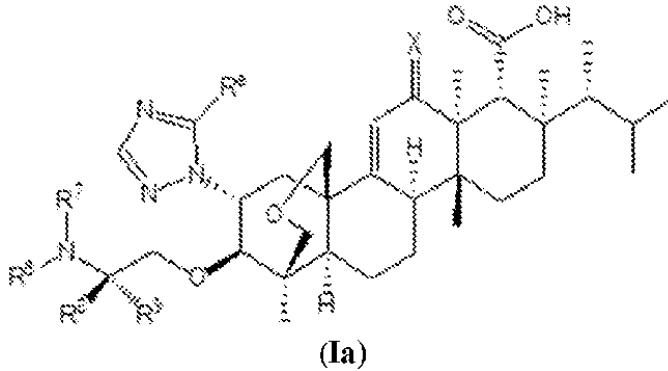
R<sup>h</sup> y R<sup>i</sup> opcionalmente se toman conjuntamente para formar un anillo saturado de 6 miembros que contiene 1 átomo de oxígeno,

40 en un individuo para el tratamiento o la prevención de una infección fúngica que se produce en condiciones de pH ácido. La infección fúngica puede ser una infección por hongos o moho que se produce en condiciones o zonas anatómicas que tienen un pH inferior a aproximadamente 7, tal como, por ejemplo, un pH entre aproximadamente 4 y aproximadamente 6,8. En algunas realizaciones, el pH oscila entre aproximadamente 4 y aproximadamente 6; y en ciertas realizaciones, tales como las infecciones vaginales por hongos, el pH es inferior a aproximadamente 5, y más específicamente puede estar entre aproximadamente 4 y aproximadamente 4,5. Las infecciones tratables y/o prevenibles por medio de los procedimientos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, las infecciones

vaginales por hongos, los abscesos fúngicos o los empiemas en cualquier localización, y las infecciones en el tracto gastrointestinal superior.

5 En un aspecto no reivindicado, la presente divulgación también proporciona procedimientos para tratar o prevenir una infección fúngica que se produce en condiciones de pH ácido en un individuo por medio de la administración del compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato del mismo. Además, la divulgación proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato del mismo en la preparación de un medicamento para tratar una infección fúngica que se produce en condiciones de pH ácido en un individuo.

10 En un aspecto no reivindicado, la presente divulgación también proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato del mismo:



15 en la que los sustituyentes son los previstos en la Fórmula (I), en un individuo para el tratamiento o la prevención de una infección fúngica que se produce en condiciones de pH ácido. La infección fúngica puede ser una infección por hongos o moho que se produce en condiciones o zonas anatómicas que tienen un pH inferior a aproximadamente 7, tal como, por ejemplo, un pH entre aproximadamente 4 y aproximadamente 6,8. En algunas realizaciones, el pH oscila entre aproximadamente 4 y aproximadamente 6; y en ciertas realizaciones, tales como las infecciones vaginales por hongos, el pH es inferior a aproximadamente 5, y más específicamente puede estar entre aproximadamente 4 y aproximadamente 4,5. Las infecciones tratables y/o prevenibles por medio de los procedimientos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, las infecciones vaginales por hongos, los abscesos fúngicos o los empiemas en cualquier localización, y las infecciones en el tracto gastrointestinal superior.

20 En un aspecto no reivindicado, la presente divulgación también proporciona procedimientos para tratar o prevenir una infección fúngica que se produce en condiciones de pH ácido en un individuo, administrando el compuesto de Fórmula (Ia) o una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato del mismo. Además, la divulgación proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (Ia) o una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato del mismo en la preparación de un medicamento para tratar una infección fúngica que se produce en condiciones de pH ácido en un individuo.

En la realización 1: X es H, H, y los demás sustituyentes son los previstos en la fórmula (I).

30 En la realización 2: R<sup>e</sup> es piridilo o pirimidinilo opcionalmente monosustituido en un carbono del anillo con flúor o cloro o en un nitrógeno del anillo con oxígeno, y los demás sustituyentes son los previstos en la realización 1 o en la fórmula (I).

En la realización 3: R<sup>e</sup> es 4-piridilo y los otros sustituyentes son los previstos en la realización 1 o en la fórmula (I).

En la realización 4: R<sup>e</sup> es C(O)NH<sub>2</sub> o C(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y los demás sustituyentes son los previstos en la realización 1 o en la fórmula (I).

35 En la realización 5: R<sup>8</sup> es C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo y R<sup>9</sup> es metilo; y los otros sustituyentes son los previstos en la realización 1, 2, 3 o 4, o en la Fórmula (I).

En la realización 6: R<sup>8</sup> es t-butilo, R<sup>9</sup> es metilo; y los otros sustituyentes son los previstos en la realización 1, 2, 3 o 4, o en la fórmula (I).

40 En la realización 7: R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son cada uno independientemente hidrógeno o metilo y los otros sustituyentes son los previstos en la realización 1, 2, 3, 4, 5, o 6, o en la fórmula (I).

En la realización 1': X es H, H, y los demás sustituyentes son los previstos en la fórmula (Ia).

En la realización 2': R<sup>e</sup> es piridilo o pirimidinilo opcionalmente monosustituido en un carbono del anillo con flúor o

cloro o en un nitrógeno del anillo con oxígeno, y los demás sustituyentes son los previstos en la realización 1' o en la fórmula (Ia).

En la realización 3': R<sup>e</sup> es 4-piridilo y los otros sustituyentes son los previstos en la realización 1' o en la fórmula (Ia).

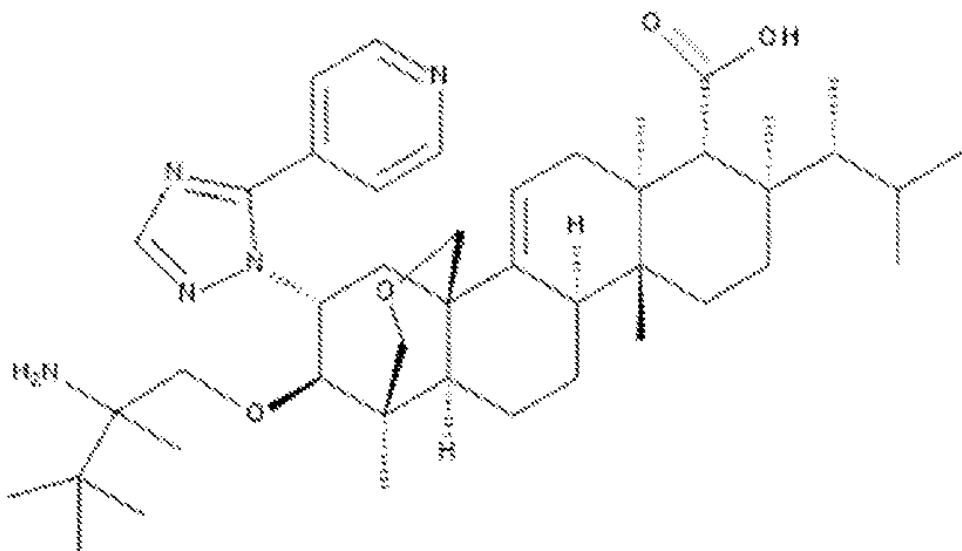
5 En la realización 4': R<sup>e</sup> es C(O)NH<sub>2</sub> o C(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y los demás sustituyentes son los previstos en la realización 1' o en la fórmula (Ia).

En la realización 5': R<sup>8</sup> es C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo y R<sup>9</sup> es metilo; y los demás sustituyentes son los previstos en la realización 1', 2', 3' o 4', o en la Fórmula (Ia).

10 En la realización 6': R<sup>8</sup> es t-butilo, R<sup>9</sup> es metilo; y los demás sustituyentes son los previstos en la realización 1', 2', 3' o 4', o en la fórmula (Ia).

En la realización 7': R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son cada uno independientemente hidrógeno o metilo y los otros sustituyentes son los previstos en la realización 1', 2', 3', 4', 5', o 6', o en la fórmula (Ia).

En un aspecto no reivindicado, la presente divulgación proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (II):



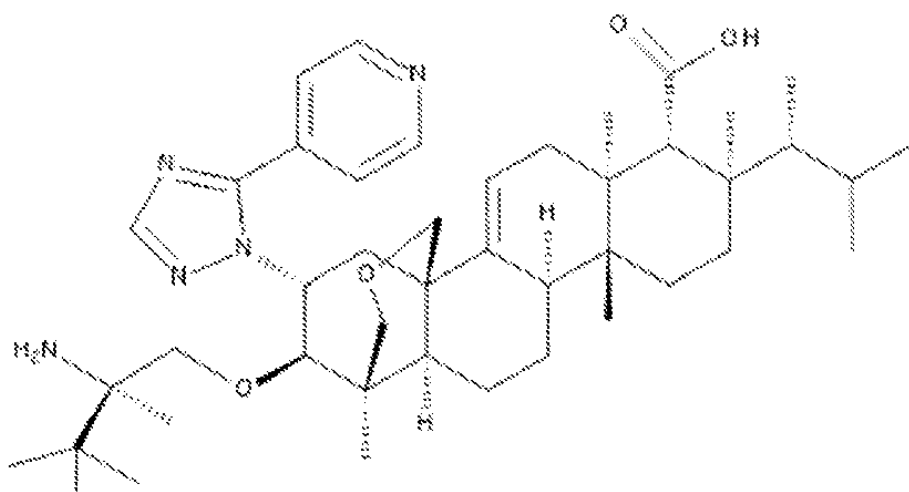
(II)

15 que es (1S,4aR,6aS,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[2-amino-2,3,3-trimetilbutil]oxi]-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-14-[5-(4-piridinil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-dodecahidro-1,6a,8,10a-tetrametil-4H-1,4a-propano-2H-fenantro[1,2-c]pirano-7-carboxílico,

20 o una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato del mismo, en un individuo para el tratamiento o la prevención de una infección fúngica que se produce en condiciones de pH ácido. La infección fúngica puede ser una infección por hongos o moho que se produce en condiciones o zonas anatómicas que tienen un pH inferior a aproximadamente 7, tal como, por ejemplo, un pH entre aproximadamente 4 y aproximadamente 6,8. En algunas realizaciones, el pH oscila entre aproximadamente 4 y aproximadamente 6; y en ciertas realizaciones, tales como las infecciones vaginales por hongos, el pH es inferior a aproximadamente 5, y más específicamente puede estar entre aproximadamente 4 y aproximadamente 4,5. Las infecciones tratables y/o prevenibles por medio de los procedimientos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, las infecciones vaginales por hongos, los abscesos fúngicos o los empiemas en cualquier localización, y las infecciones en el tracto gastrointestinal superior.

30 En un aspecto no reivindicado, la presente divulgación también proporciona procedimientos para tratar o prevenir una infección fúngica que se produce en condiciones de pH ácido en un individuo por medio de la administración del compuesto de Fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato del mismo. Además, la divulgación proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato del mismo en la preparación de un medicamento para tratar una infección fúngica que se produce en condiciones de pH ácido en un individuo.

La presente invención proporciona el compuesto de Fórmula (IIa) (en adelante denominado SCY-078):



(IIa)

que es (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[[(2R)-2-amino-2,3,3-trimetilbutil]oxi]-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-14-[5-(4-piridinil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-dodecahidro-1,6a,8,10a-tetrametil-4H-1,4a-propano-2H-fenantro[1,2-c]pirano-7-carboxílico,

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un individuo para el tratamiento o la prevención de la candidiasis vulvovaginal (CVV) que se produce en condiciones de pH ácido en las que el pH es inferior a aproximadamente 5, y más específicamente puede estar entre aproximadamente 4 y aproximadamente 4.5, en la que el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto se administra a una dosis diaria total de 150 a 600 mg del compuesto.

10 En realizaciones preferentes, la sal fosfato de un compuesto de fórmula (I), (Ia), (II) o (IIa) se utiliza o se administra como se describe en el presente documento.

En realizaciones preferentes, la sal citrato de un compuesto de fórmula (I), (Ia), (II) o (IIa) se utiliza o se administra como se describe en el presente documento.

15 La presente divulgación también proporciona el uso de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II) o (IIa), o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador, adyuvante o vehiculo farmacéuticamente aceptable, en un individuo para el tratamiento o la prevención de una infección fúngica que se produce en condiciones de pH ácido. La infección fúngica puede ser una infección por levaduras o moho que se produce en condiciones o zonas anatómicas que tienen un pH inferior a aproximadamente 7, tal como, por ejemplo, un pH que oscila entre aproximadamente 4 y aproximadamente 6, o más específicamente un pH de aproximadamente 5, aproximadamente 4,5 o aproximadamente 4. Dichas infecciones incluyen, entre otras, las infecciones vaginales por hongos, los abscesos fúngicos o los empiemas en cualquier localización, y las infecciones en el tracto gastrointestinal superior. Por ejemplo, el pH del medio vaginal es de aproximadamente 4 a 4,5, y el pH de los abscesos puede oscilar entre aproximadamente 5,5 y 6,8.

25 La divulgación también proporciona procedimientos para tratar o prevenir una infección fúngica que se produce en condiciones de pH ácido en un individuo, administrando una composición farmacéutica que comprende el compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II) o (IIa), o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En la descripción de los compuestos en las realizaciones expuestas anteriormente, las sustituciones indicadas se incluyen solo en la medida en que los sustituyentes proporcionan compuestos estables coherentes con la definición.

30 Los compuestos de Fórmula (I), (Ia), (II), y (IIa), y las sales farmacéuticamente aceptables y/o formas de hidrato de los mismos, tienen actividades antimicrobianas (por ejemplo, antifúngicas) contra las levaduras y otros hongos, incluyendo uno o más de *Acremonium*, *Absidia* (por ejemplo, *Absidiacorymbifera*), *Alternaria*, *Aspergillus* (por ejemplo, *Aspergillus clavatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus terreus* y *Aspergillus versicolor*), *Bipolaris*, *Blastomyces* (por ejemplo, *Blastomyces dermatitidis*), *Blastoschizomyces* (por ejemplo, *Blastoschizomyces capitatus*), *Candida* (p. ej. *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida guilliermondii*, *Candida kefyr*, *Candida krusei*, *Candida lusitanae*, *Candida parapsilosis*, *Candida pseudotropicalis*, *Candida stellatoidea*, *Candida tropicalis*, *Candida utilis*, *Candida lipolytica*, *Candida famata* y *Candida rugosa*), *Cladosporium* (por ejemplo, *Cladosporium carrionii* y *Cladosporium trichloides*), *Coccidioides* (por ejemplo, *Coccidioides immitis*), *Cryptococcus* (por ejemplo, *Cryptococcus neoformans*), *Curvularia*, *Cunninghamella* (por ejemplo, *Cunninghamella elegans*), *Dermatophyte*, *Exophiala* (por ejemplo, *Exophiala dermatitidis* y *Exophiala spinifera*), *Epidermophyton* (por ejemplo, *Epidermophyton floccosum*), *Fonsecaea* (por ejemplo, *Fonsecaea pedrosoi*), *Fusarium* (por ejemplo, *Fusarium solani*),

5 *Geotrichum* (por ejemplo, *Geotrichum candidum* y *Geotrichum clavatum*), *Histoplasma* (por ejemplo, *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*), *Malassezia* (por ejemplo, *Malassezia furfur*), *Microsporium* (por ejemplo, *Microsporium canis* y *Microsporium gypseum*), *Mucor*, *Paracoccidioides* (por ejemplo, *Paracoccidioides brasiliensis*), *Penicillium* (por ejemplo, *Penicillium marneffei*), *Phialophora*, *Pityrosporum ovale*, *Pneumocystis* (por ejemplo, *Pneumocystis carinii*), *Pseudallescheria* (por ejemplo, *Pseudallescheria boydii*), *Rhizopus* (por ejemplo, *Rhizopus microsporus* var. *rhizopodiformis* y *Rhizopus oryzae*), *Saccharomyces* (por ejemplo, *Saccharomyces cerevisiae*), *Scedosporium* (por ejemplo, *Scedosporium apiospermum*), *Scopulariopsis*, *Sporothrix* (por ejemplo, *Sporothrix schenckii*), *Trichoderma*, *Trichophyton* (por ejemplo, *Trichophyton mentagrophytes* y *Trichophyton rubrum*) y *Trichosporon* (por ejemplo, *Trichosporon asahii*, *Trichosporon beigellii* y *Trichosporon cutaneum*). Los

10 compuestos no solo son útiles contra los organismos que causan infecciones fúngicas patógenas humanas sistémicas, sino que también son útiles contra los organismos que causan infecciones fúngicas superficiales, tales como *Trichoderma* spp. y otras *Candida* spp. Los compuestos son particularmente eficaces contra especies de *Candida* y *Aspergillus*.

15 En vista de su actividad antifúngica, los compuestos de fórmula (I), (Ia), (II) y (IIa), y las sales farmacéuticamente aceptables y/o las formas de hidrato de los mismos, son útiles para el tratamiento y/o la prevención de una o más de una diversidad de infecciones fúngicas superficiales, cutáneas, mucocutáneas, subcutáneas y sistémicas, tales como en la vulva, vagina, piel, ojo, pelo, uñas, mucosa oral, tracto gastrointestinal, bronquios, pulmón, pleura, peritoneo, endocardio, cerebro, meninges, órgano urinario, porción vaginal, cavidad oral, riñón, corazón, canal

20 auditivo externo, hueso, cavidad nasal, cavidad paranasal, bazo, hígado, tejido hipodérmico, conducto linfático, articulación, músculo, tendón, célula plasmática intersticial en pulmón, sangre, etc.

Los compuestos de fórmula (I), (Ia), (II), y (IIa), y las sales farmacéuticamente aceptables y/o las formas de hidrato de los mismos, son útiles para prevenir y tratar una o más de diversas enfermedades infecciosas, tales como la candidiasis vulvovaginal (CVV), la dermatofitosis (por ejemplo, tricofitosis, tiña o infecciones por tiña), paroniquia, pitiriasis versicolor, eritrasma, intertrigo, dermatitis del pañal por hongos, vulvitis por *Candida*, balanitis por *Candida*, otitis externa, candidiasis (cutánea y mucocutánea), mucocandidiasis crónica (por ejemplo, aftas y candidiasis vaginal), criptococosis, geotricosis, tricosporiasis, aspergilosis, peniciliosis, fusariosis, zigomicosis, esporotricosis, cromomicosis, coccidioidomicosis, histoplasmosis, blastomicosis, paracoccidioidomicosis, pseudallesqueriosis, micetoma, queratitis fúngica, otomicosis, neumocistosis, absceso fúngico, empiema pleural fúngico y fungemia. Los

25 compuestos de fórmula (I), (Ia), (II) y (IIa), y las sales farmacéuticamente aceptables y/o las formas de hidrato de los mismos, también pueden utilizarse como agentes profilácticos para prevenir las infecciones fúngicas sistémicas y tóxicas.

Los compuestos de fórmula (I), (Ia), (II), y (IIa), y las sales farmacéuticamente aceptables y/o las formas de hidrato de los mismos, se pueden utilizar para la prevención de CVV recurrente en pacientes que la padecen. El uso como agentes profilácticos puede ser apropiado, por ejemplo, como parte de un régimen de descontaminación intestinal selectiva en la prevención de la infección en pacientes inmunodeprimidos (por ejemplo, pacientes con sida, pacientes que reciben terapia de cáncer o pacientes de trasplante). La prevención de la hiperproliferación fúngica durante el tratamiento con antibióticos también puede ser deseable en algunos síndromes de enfermedades o estados iatrogénicos. Específicamente, puede ser deseable la prevención del sobrecrecimiento de *Candida* spp. en la vagina en pacientes que reciben tratamiento con antibióticos o que tienen factores de riesgo no controlados para

35 el sobrecrecimiento de *Candida* spp. como la glucosa alta en sangre.

Los compuestos de fórmula (I), (Ia), (II), y (IIa), y las sales farmacéuticamente aceptables y/o las formas de hidrato de los mismos, se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos de síntesis desvelados en el documento patente de EE.UU. n.º 8.188.085.

45 Como se utiliza en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a cualquier grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tenga un número de átomos de carbono en el intervalo especificado. Así, por ejemplo, "alquilo C<sub>1-6</sub>" (o "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>") se refiere a todos los isómeros de hexilo del alquilo y de pentilo del alquilo, así como al n-, iso-, sec- y t-butilo, n- e isopropilo, etilo y metilo. Como otro ejemplo, "alquilo C<sub>1-4</sub>" se refiere a n-, iso-, sec- y t-butilo, n- e isopropilo, etilo y metilo.

El término "cicloalquilo" se refiere a cualquier anillo cíclico de un alcano que tenga un número de átomos de carbono en el intervalo especificado. Así, por ejemplo, "cicloalquilo C<sub>3-4</sub>" (o "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>") se refiere al ciclopropilo y al ciclobutilo.

El término "cicloalquilo-alquilo" (o, de forma equivalente, "alquilo-cicloalquilo"), como se utiliza en el presente documento, se refiere a un sistema que incluye una porción de alquilo como se ha descrito anteriormente y que también incluye una porción de cicloalquilo como se ha descrito anteriormente. La unión a un "cicloalquilo-alquilo" (o "alquilo-cicloalquilo") puede ser a través de la porción de cicloalquilo o de alquilo. El número especificado de átomos de carbono en los sistemas "cicloalquilo-alquilo" se refiere al número total de átomos de carbono tanto en la parte alquilo como en la parte cicloalquilo. Los ejemplos de cicloalquilos C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub> incluyen, entre otros, dimetilciclopropilo, dimetilciclopropilo, metilciclobutilo, etilciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo y ciclobutilmetilo.

55

El término "halógeno" (o "halo") se refiere al flúor, al cloro, al bromo y al yodo (también denominados fluoro, cloro,

bromo y yodo).

El término "o", como se utiliza en este documento, denota alternativas que pueden, en su caso, combinarse.

Salvo que se indique expresamente lo contrario, todos los intervalos citados en este documento son inclusivos. Por ejemplo, cuando se indica que un anillo heterocíclico contiene de "1 a 4 heteroátomos", esto significa que el anillo puede contener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos. También debe entenderse que cualquier intervalo citado en el presente documento incluye dentro de su alcance todos los subintervalos dentro de ese intervalo. De este modo, por ejemplo, cuando se indica que un anillo heterocíclico contiene de "1 a 4 heteroátomos", esto pretende incluir, como aspectos del mismo, anillos heterocíclicos que contengan de 2 a 4 heteroátomos, 3 o 4 heteroátomos, 1 a 3 heteroátomos, 2 o 3 heteroátomos, 1 o 2 heteroátomos, 1 heteroátomo, 2 heteroátomos, etc.

Cualquiera de los diversos anillos y sistemas de anillos cicloalquílicos y heterocíclicos/heteroarílicos definidos en el presente documento se puede unir al resto del compuesto en cualquier átomo del anillo (es decir, cualquier átomo de carbono o cualquier heteroátomo), siempre que produzca un compuesto estable. Los anillos heteroaromáticos de 5 o 6 miembros adecuados incluyen, entre otros, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo y triazolilo.

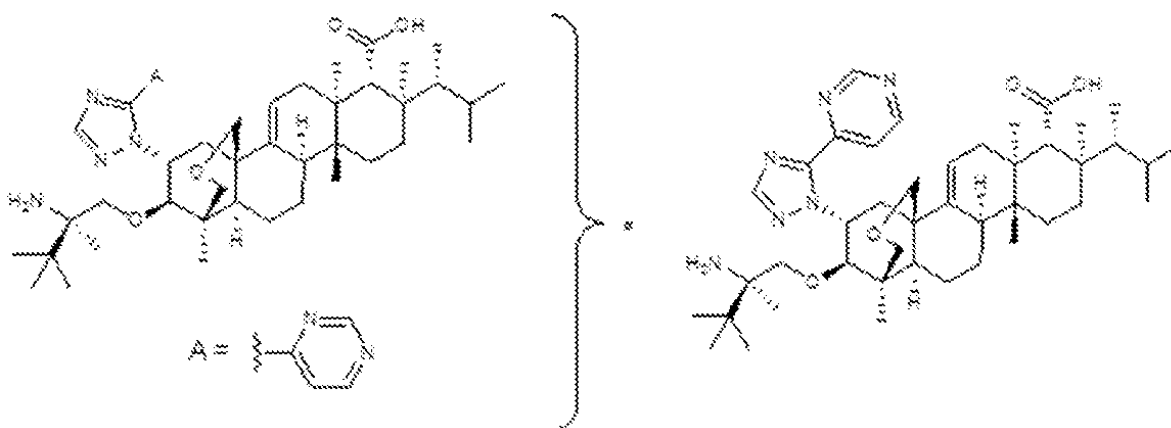
Un compuesto "estable" es un compuesto que se puede preparar y aislar y cuya estructura y propiedades permanecen o se pueden hacer permanecer fundamentalmente sin cambios durante un período de tiempo suficiente para permitir el uso del compuesto para los fines descritos en el presente documento (por ejemplo, la administración terapéutica o profiláctica a un individuo). La referencia a un compuesto también incluye complejos estables del mismo, como un hidrato estable.

Como resultado de la selección de sustituyentes y patrones de sustitución, algunos de los compuestos de Fórmula (I), (Ia), (II) y (IIa) pueden tener centros asimétricos y pueden presentarse como mezclas de estereoisómeros, o como diastereómeros individuales, o enantiómeros. A menos que se indique lo contrario, todas las formas isoméricas de estos compuestos (y las sales farmacéuticamente aceptables y/o las formas de hidrato de los mismos), ya sean aisladas o en mezclas, están dentro del alcance de la presente invención. También se incluyen en el alcance de la presente invención las formas tautoméricas de los compuestos representados (y las sales farmacéuticamente aceptables y/o las formas de hidrato de los mismos).

Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier constituyente o en la Fórmula (I), (Ia), (II) o (IIa), su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Asimismo, las combinaciones de sustituyentes y/o variables solo son admisibles si dichas combinaciones dan lugar a compuestos estables.

El término "sustituido" incluye la monosustitución y la polisustitución con un sustituyente nombrado en la medida en que dicha sustitución simple y múltiple (incluida la sustitución múltiple en el mismo sitio) esté químicamente permitida. A menos que se indique expresamente lo contrario, se permite la sustitución con un sustituyente nombrado en cualquier átomo de un anillo (por ejemplo, un arilo, un cicloalquilo, un heteroarilo o un heterociclilo) siempre que dicha sustitución del anillo esté químicamente permitida y produzca un compuesto estable.

Un enlace terminado por una línea ondulada se utiliza en el presente documento para indicar el punto de unión de un grupo sustituyente o una estructura parcial. Este uso se ilustra con el siguiente ejemplo:



Los compuestos de Fórmula (I), (Ia), (II) y (IIa), y las sales farmacéuticamente aceptables y/o las formas de hidrato de los mismos, también son útiles en la preparación y ejecución de ensayos de cribado de compuestos antifúngicos.

Por ejemplo, los compuestos son útiles para aislar mutantes, que son excelentes herramientas de cribado para identificar otros compuestos antifúngicos.

Los compuestos de Fórmula (I), (Ia), (II) y (IIa) pueden administrarse en forma de "sales farmacéuticamente aceptables" o hidratos, según proceda. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles en la preparación de los compuestos o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, cuando los compuestos contienen un grupo amino básico, pueden aislarse con comodidad como sales del ácido trifluoroacético (por ejemplo, tras la purificación por HPLC). La conversión de las sales del ácido trifluoroacético en otras sales, incluidas las sales farmacéuticamente aceptables, puede llevarse a cabo mediante una serie de métodos convencionales conocidos en la técnica. Por ejemplo, se puede emplear una resina de intercambio iónico adecuada para generar la sal deseada. Como alternativa, la conversión de una sal del ácido trifluoroacético a la amina libre de origen puede llevarse a cabo por procedimientos convencionales conocidos en la técnica (por ejemplo, neutralización con una base inorgánica apropiada como  $\text{NaHCO}_3$ ). Otras sales de amina deseadas pueden entonces prepararse de manera convencional haciendo reaccionar la base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado. Entre las sales de amonio cuaternario representativas y aceptables desde el punto de vista farmacéutico se encuentran las siguientes: clorhidrato, sulfato, fosfato, carbonato, acetato, tartrato, citrato, malato, succinato, lactato, estearato, fumarato, hipurato, maleato, gluconato, ascorbato, adipato, gluceptato, glutamato, glucoronato, propionato, benzoato, mesilato, tosilato, oleato, lactobionato, laurilsulfato, besilato, caprilato, isetionato, gentisato, malonato, napsilato, edisilato, pamoato, xinafoato, napadisilato, bromhidrato, nitrato, oxalato, cinamato, mandelato, undecilenato y camsilato. Muchos de los compuestos de Fórmula (I), (Ia), (II) y (IIa) portan un resto ácido carboxílico ácido, en cuyo caso las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de sodio o de potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o de magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario.

En un aspecto no reivindicado, la presente divulgación incluye dentro de su alcance el uso de profármacos de Fórmula (I), (Ia), (II) y (IIa). En general, dichos profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que son fácilmente convertibles *in vivo* en el compuesto requerido. De este modo, en los procedimientos de tratamiento de la presente divulgación, el término "administrar" abarcará el tratamiento de las diversas afecciones descritas con el compuesto específicamente divulgado o con un compuesto que se convierta en el compuesto especificado *in vivo* tras su administración al paciente. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985 los metabolitos de los compuestos de Fórmula (I), (Ia), (II) y (IIa) incluyen especies activas producidas al introducir los compuestos en el medio biológico.

El término "administración" y sus variantes (por ejemplo, "administrar" un compuesto) significa proporcionar un compuesto (opcionalmente en forma de sal o hidrato del mismo) o un profármaco del compuesto al individuo que necesita tratamiento. Cuando un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), y (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato del mismo, se proporciona en combinación con un segundo agente activo (por ejemplo, otros agentes antifúngicos y/o antibacterianos útiles para el tratamiento de infecciones fúngicas y/o bacterianas), se entiende que la "administración" y sus variantes incluyen el suministro concurrente y secuencial del compuesto (o la sal o el hidrato del mismo) y del otro agente activo.

Como se utiliza en el presente documento, el término "composición" pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados.

Se entiende por "farmacéuticamente aceptable" que los ingredientes de la composición farmacéutica deben ser compatibles entre sí y no perjudiciales para el receptor de la misma.

El término "individuo" (también mencionado en el presente documento como "paciente"), tal como se emplea en el presente documento, se refiere a un animal, preferentemente un mamífero, más preferentemente un humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento.

El término "actividad antifúngica mejorada" se refiere al efecto de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II) o (IIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato o profármaco del mismo que tiene una reducción mayor de 4 veces de la concentración inhibitoria mínima *in vitro* (MIC<sub>50</sub>) cuando se prueba en condiciones ácidas clínicamente relevantes, tales como, por ejemplo, condiciones en las que el pH es de aproximadamente 4 - 4.5 (que es clínicamente relevante para las infecciones vaginales), en comparación con la CIM<sub>50</sub> observada cuando se prueba a un pH neutro de aproximadamente 7.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se emplea en el presente documento, se refiere a una cantidad del ingrediente activo o agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal o ser humano que busca el investigador, veterinario, médico u otro profesional sanitario. En una realización, la "cantidad eficaz" puede ser una cantidad terapéuticamente eficaz que alivie los síntomas de la enfermedad o afección que se está tratando. En otra realización, la "cantidad eficaz" puede ser una cantidad profiláctica eficaz para la profilaxis de los síntomas de la enfermedad o afección que se previene o para reducir la probabilidad de su aparición. La expresión también puede referirse a una cantidad eficaz de inhibición del derivado de enzimafungina suficiente para inhibir la (1,3)- $\beta$ -D-glucano sintasa y, por tanto, provocar la respuesta que se busca.

Las referencias a "tratar", "tratamiento" y sus variantes, se refieren generalmente a un tratamiento que, después de ser administrado, tiene como consecuencia la resolución o mejora de uno o más signos o síntomas asociados con una infección fúngica, o que tiene como consecuencia la erradicación de los hongos responsables de una infección, o cualquier combinación de estos resultados.

- 5 Con el fin de prevenir o tratar una infección fúngica, el compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II) o (IIa) (opcionalmente en forma de una sal o un hidrato) puede administrarse en las formas convencionales disponibles para su uso junto con productos farmacéuticos.

- 10 Con el fin de prevenir o tratar las infecciones fúngicas que se producen en condiciones o zonas anatómicas que tienen un pH ácido, el compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II) o (IIa) (opcionalmente en forma de una sal o un hidrato) puede administrarse por sí solo como un agente terapéutico individual o con uno o más agentes antifúngicos (secuencial o concurrentemente) como una combinación de agentes terapéuticos.

Con el fin de prevenir o tratar una infección fúngica, el compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II) o (IIa) (opcionalmente en forma de sal o hidrato) puede administrarse con un portador farmacéutico seleccionado en función de la vía de administración elegida y de la práctica farmacéutica habitual.

- 15 Por ejemplo, los compuestos de Fórmula (I), (Ia), (II), y (IIa), y las formas farmacéuticas de sales y/o hidratos de los mismos, pueden administrarse por una o más de las siguientes vías: por vía oral, parenteral (incluyendo inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, inyecciones intra-lesionales o técnicas de infusión), por inhalación (p. ej. spray nasal o bucal para inhalación, aerosoles de inhalador de dosis medida e inhalador de polvo seco), por nebulizador, por vía ocular, tópica, transdérmica o rectal, en forma de una dosis unitaria de una composición farmacéutica que contenga una cantidad eficaz del compuesto y portadores, adyuvantes y vehículos convencionales no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Las preparaciones líquidas adecuadas para la administración oral (por ejemplo, suspensiones, jarabes, elixires y similares) pueden prepararse de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica y pueden emplear los medios habituales tales como agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares. Las preparaciones sólidas adecuadas para la administración oral (por ejemplo, polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos) pueden prepararse de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica y pueden emplear excipientes sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegradores y similares. Las composiciones parenterales pueden prepararse de acuerdo con conocidas en la técnica y suelen emplear agua estéril como portador y, opcionalmente, otros ingredientes, tales como un auxiliar de solubilidad. Las soluciones inyectables pueden prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica, en los que el portador comprende una solución salina, una solución de glucosa o una solución que contiene una mezcla de solución salina y glucosa.
- 20
- 25
- 30

Una descripción adicional de los procedimientos adecuados para la preparación de composiciones farmacéuticas y de los ingredientes adecuados para su uso en dichas composiciones se proporciona en Remington's Pharmaceutical Sciences, 20ª edición, editado por A. R. Gennaro, Mack Publishing Co., 2000.

- 35 Los compuestos de Fórmula (I), (Ia), (II) y (IIa), y las sales farmacéuticamente aceptables y/o las formas de hidrato de los mismos, se pueden administrar, por ejemplo, por vía intravenosa, en un intervalo de dosificación, por ejemplo, de 0,001 a 1000 mg/kg de peso corporal de mamífero (por ejemplo, ser humano) al día en una dosis única o en dosis divididas. Un ejemplo de intervalo de dosificación es de 0,01 a 500 mg/kg de peso corporal al día por vía intravenosa en una dosis única o en dosis divididas. Otro ejemplo de intervalo de dosificación es de 0,1 a 50 mg/kg de peso corporal al día por vía intravenosa en dosis únicas o divididas. Para la administración oral, las composiciones pueden proporcionarse en forma de comprimidos o cápsulas que contengan, por ejemplo, de 1,0 a 1000 miligramos del principio activo, en particular 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750 y 1000 miligramos del principio activo para el ajuste sintomático de la dosis al paciente a tratar. La dosis y la frecuencia de dosificación específica para cualquier paciente concreto puede variar y dependerá de una diversidad de factores, como la actividad del compuesto específico utilizado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de dicho compuesto, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el modo y el momento de la administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad de la afección concreta y el individuo sometido a terapia. De acuerdo con la presente invención, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (IIa) se administra a un individuo para proporcionar una dosis diaria total de 150 a 600 mg del compuesto de Fórmula (IIa). En ciertas realizaciones, se administra una dosis diaria total de 150 mg, una dosis diaria total de 300 mg o una dosis diaria total de 600 mg del compuesto de Fórmula (IIa); la dosis diaria total puede administrarse una vez al día o puede dividirse, como por ejemplo para una dosis BID (dos veces al día) o TID (tres veces al día). En las realizaciones, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (IIa) se administra BID para proporcionar de 150 a 300 mg del compuesto de Fórmula (IIa) dos veces al día, para una dosis diaria total de 300 mg a 600 mg del compuesto de Fórmula (IIa). En una realización, se administran a un individuo dos comprimidos que contienen una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (IIa), cada uno de los cuales proporciona 150 mg del compuesto de Fórmula (IIa), y luego se administran al individuo otros dos comprimidos de este tipo 12 horas después, para una dosis diaria total de 600 mg. En otra realización, se administra a un individuo un comprimido que contiene una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (IIa), que proporciona 150 mg del compuesto de Fórmula (IIa), y luego se administra al individuo otro comprimido de este tipo 12 horas después, para una dosis diaria total de 300 mg.
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60

En un aspecto no reivindicado, la presente divulgación proporciona procedimientos para tratar o prevenir una infección fúngica que se produce en entornos de pH bajo (por ejemplo, donde el pH es inferior a aproximadamente 5), que comprenden la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II) o (IIa) (o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo), en la que la cantidad eficaz es menor que la cantidad del compuesto que se requeriría para tratar o prevenir una infección fúngica que se produce donde el pH es aproximadamente 7.

Por ejemplo, la cantidad de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II) o (IIa) eficaz para tratar o prevenir una infección fúngica en condiciones de pH donde el pH es, por ejemplo, aproximadamente 4 - 4,5, puede ser aproximadamente 90%, aproximadamente 80%, aproximadamente 70%, aproximadamente 60% o aproximadamente 50% menor que la cantidad del compuesto requerida para tratar o prevenir una infección fúngica en condiciones donde el pH es, por ejemplo, aproximadamente 7. Como se muestra en el presente documento, en una realización ejemplar de los procedimientos de la presente divulgación, el compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), o (IIa) o una sal farmacéuticamente aceptable de hidrato del mismo exhibió una mayor potencia en entornos de pH bajo, incluyendo en entornos donde el pH es de 4,5. Además, en ratones se observó una buena absorción y llegada a los tejidos (incluidos los vaginales) tras la administración oral. La presente divulgación proporciona, por tanto, la posibilidad de utilizar cantidades de dosificación reducidas de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II) o (IIa) (o una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato del mismo) para conseguir una cantidad eficaz del compuesto en el lugar de la infección.

La actividad antifúngica de los compuestos puede demostrarse por medio de diversos ensayos conocidos en la técnica, por ejemplo, por su concentración inhibidora mínima (CIM) contra las levaduras y su concentración eficaz mínima (CEM) contra los mohos filamentosos y los dermatofitos en un ensayo de microdilución en caldo, o la evaluación *in vivo* de la actividad anti-*Candida* y anti-*Aspergillus* en modelos de ratón o de conejo. Se descubrió que los compuestos de fórmula (I) proporcionados en los ejemplos de la patente de EE.UU. n.º 8.188.085 en general inhibían el crecimiento de *Candida* spp. en el intervalo de <0,03-32 µg/mL o que tenían una MEC contra *Aspergillus fumigatus* en el intervalo de <0,03-32 µg/mL.

## EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos sirven únicamente para ilustrar la invención y su práctica. Los ejemplos no deben interpretarse como limitaciones al alcance de la invención.

### EJEMPLO 1

#### Evaluación del efecto del pH en la susceptibilidad de aislados clínicos vaginales de *Candida glabrata* y *Candida albicans*

El propósito de este estudio fue determinar si los cambios en el pH del medio de prueba tenían un efecto sobre la susceptibilidad *in vitro* de los aislados vaginales de *Candida glabrata* y *Candida albicans* a un compuesto representativo de los derivados de la enfumafungina (por ejemplo, la sal de citrato de SCY-078), mediante el uso de fluconazol y micafungina como comparadores.

#### Materiales y procedimientos:

##### Aislados clínicos y antifúngicos

Se probaron diez cepas de cada una de las cepas vaginales de *C. glabrata* y *C. albicans*. Las cepas se obtuvieron de pacientes de ensayos clínicos recientes con candidiasis vulvovaginal (CVV) antes del tratamiento. Las cepas de *Candida* se obtuvieron de la Mycology Reference Library (MRL) de la Case Western Reserve University School of Medicine, Ohio, Estados Unidos.

##### Pruebas de susceptibilidad a los antifúngicos

Las pruebas de susceptibilidad se realizaron por medio de un procedimiento de microdilución en caldo, de acuerdo con las directrices del CLSI M27-A3 (CLSI. 2008. Procedimiento de referencia para las pruebas de susceptibilidad antifúngica por dilución en caldo de las levaduras; norma aprobada - tercera edición. Clinical and Laboratory Standards Institute, documento M27-A3 del CLSI). Los antifúngicos y las concentraciones probadas fueron SCY-078 y micafungina (ambos en concentraciones dentro del intervalo de 0,015 a 8 µg/ml) y fluconazol (en concentraciones dentro del intervalo de 0,125 a 64 µg/ml). Se añadió a cada pocillo de microdilución un inóculo de 0,1 ml de *C. albicans* y *C. glabrata* de  $0,5-2,5 \times 10^3$  blastosporas/ml en medio RPMI 1640. También se incluyeron simultáneamente cepas ATCC de *Candida parapsilosis* y *Candida krusei* QC para garantizar el control de calidad. Las pruebas de susceptibilidad antifúngica se llevaron a cabo para cada aislado en RPMI 1640 a pH 7 (para imitar el medio RPMI utilizado en las pruebas de susceptibilidad de las levaduras por el documento CLSI M-27A3), pH 5,7 y pH 4,5 (para imitar el pH de la cavidad vaginal) ajustando el pH de los medios utilizando NaOH o HCl. La amortiguación de los medios se consiguió con ácido morfolinopropanosulfónico (MOPS; 0,165 M), tal como se describe en Marr *et al.*, The trailing end point phenotype in antifungal susceptibility testing is PH dependent, Antimicrob. Agentes Químicos, 43: 1383-1386 (1999).

Los puntos finales de inhibición se leyeron como una reducción del 50% en el crecimiento, determinada por la densidad óptica, en comparación con el crecimiento del control después de 24 horas de incubación a 35° C. El polvo SCY-078 fue fabricado por Avista, Laboratories, NC. La micafungina y el fluconazol se obtuvieron de LGM Pharma.

## Resultados

### 5 Actividad de SCY-078 contra *C. glabrata*

Las Tablas 1a - 1c muestran los intervalos de CIM y las CIM<sub>50</sub> y CIM<sub>90</sub> para los compuestos de prueba contra *C. glabrata*. Los intervalos de MIC para SCY-078 a pH 7,0, pH 5,72 y pH 4,5 contra los aislados de *C. glabrata* fueron de 0,5 - 1 µg/mL, 0,5 µg/mL y 0,031 - 0,063 µg/mL, respectivamente. La CIM<sub>50</sub> y la CIM<sub>90</sub> para SCY-078 a un pH de 7,0 fueron de 1 µg/mL. La CIM<sub>50</sub> y la CIM<sub>90</sub> para SCY-078 a un pH de 5,72 fueron de 0,5 µg/mL. La MIC<sub>50</sub> y la MIC<sub>90</sub> para SCY-078 a un pH de 4,5 fueron de 0,063 µg/mL. Estos resultados mostraron una reducción significativa, de 16 veces, de la MIC<sub>50</sub> a pH 4,5 en comparación con la MIC<sub>50</sub> a pH 7,0, lo que indica un aumento significativo de la potencia antifúngica a pH 4,5 contra *Candida glabrata*.

### 10 Actividad de SCY-078 contra *C. albicans*

Las Tablas 2a - 2c muestran los intervalos de CIM y las CIM<sub>50</sub> y CIM<sub>90</sub> para los compuestos de prueba contra *C. albicans*. Los intervalos de CIM para SCY-078 a pH 7,0, pH 5,72 y pH 4,5 contra los aislados de *C. albicans* fueron de 0,125 - 0,5 µg/mL, 0,125 - 0,25 µg/mL y <0,016 - 0,031 µg/mL, respectivamente. La CIM<sub>50</sub> para el SCY-078 a pH de 7,0 y pH de 5,72 fue de 0,25 µg/mL, y las CIM<sub>90</sub> fueron de 0,5 y 0,25 µg/mL, respectivamente. Las CIM<sub>50</sub> y CIM<sub>90</sub> para SCY-078 a pH 4,5 fueron <0,016 µg/mL. Estos resultados mostraron una reducción significativa, de 16 veces, de la MIC<sub>50</sub> a pH 4,5 en comparación con la MIC<sub>50</sub> a pH 7,0, lo que indica un aumento significativo de la potencia antifúngica a pH 4,5 contra *Candida albicans*.

Tanto para *C. glabrata* como para *C. albicans*, la reducción del pH a 4,5 dio lugar a valores de CIM significativamente menores en comparación con las condiciones de pH neutro (pH 7,0). Este resultado indicó que el pH tenía un impacto en la actividad antifúngica de SCY-078. Esta tendencia se mantuvo a las 48 horas.

### 20 Micafungina contra *C. glabrata*

Los intervalos de MIC para la micafungina a pH 7,0, pH 5,72 y pH 4,5 contra los aislados de *C. glabrata* probados fueron de 0,25 - 0,5 µg/mL, 0,25 µg/mL y 0,25 µg/mL, respectivamente. Las MIC<sub>50</sub> de *C. glabrata* de los tres pH, y las MIC<sub>90</sub> de pH 5,72 y pH 4,5 fueron las mismas (0,25 µg/mL), mientras que la MIC<sub>90</sub> de micafungina a un pH de 7,0 fue de 0,5 µg/mL.

### 25 Micafungina contra *C. albicans*

Los intervalos de MIC para la micafungina a pH 7,0, pH 5,72 y pH 4,5 contra los aislados de *C. albicans* probados fueron 0,25 µg/mL, 0,063 - 1 µg/mL y 0,25 - 0,5 µg/mL, respectivamente. Las MIC<sub>50</sub> y MIC<sub>90</sub> de la micafungina contra *C. albicans* no difirieron para cada pH y no difirieron significativamente entre las condiciones de pH (pH 7,0 MIC<sub>50</sub> y MIC<sub>90</sub> = 0,25 µg/mL, pH 5,72 MIC<sub>50</sub> y MIC<sub>90</sub> = 1 µg/mL, pH 4,5 MIC<sub>50</sub> y MIC<sub>90</sub> = 0,5 µg/mL).

No hubo diferencias significativas entre las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) para la micafungina en los tres pH diferentes, ni para *C. albicans* ni para *C. glabrata*.

### 30 Fluconazol contra *C. glabrata*

Los intervalos de MIC para fluconazol a pH 7,0, pH 5,72 y pH 4,5 contra los aislados de *C. glabrata* probados fueron de 0,5 - 2 µg/mL, 2 - 16 µg/mL y 1 - 16 µg/mL, respectivamente. La CIM<sub>50</sub> del fluconazol a pHs de 7,0, 5,72 y 4,5 fue de 1 µg/mL, 8 µg/mL y 8 µg/mL, respectivamente. La CIM<sub>90</sub> del fluconazol a pHs de 7,0, 5,72 y 4,5 fue de 2 µg/mL, 16 µg/mL y 16 µg/mL, respectivamente. Estos resultados mostraron un aumento significativo de 8 veces en la MIC<sub>50</sub> cuando la actividad del fluconazol a pH 7 se comparó con su actividad a pH 4,5, lo que indica una disminución significativa de la potencia antifúngica a pH 4,5 contra *Candida glabrata*.

### 35 Fluconazol contra *C. albicans*

Los intervalos de MIC para fluconazol a pH 7,0, pH 5,72 y pH 4,5 contra los aislados de *C. albicans* probados fueron <0,125 - 1 µg/mL, <0,125 - 1 µg/mL, y 0,25 - 8 µg/mL, respectivamente. La CIM<sub>50</sub> y la CIM<sub>90</sub> del fluconazol a pH 7,0, pH 5,72 y pH 4,5 fueron 0,25 µg/mL y 0,25 µg/mL, <0,125 y 0,25 µg/mL, y 0,25 y 1 µg/mL, respectivamente. Las CIM de fluconazol contra *C. albicans* tendían a aumentar a medida que disminuía el pH. Sin embargo, las diferencias no fueron significativas.

ES 2 932 658 T3

**Tabla 1a.** Datos de la CIM (en µg/ml) para SCY-078 y los comparadores contra aislados de *C. glabrata* a un pH de 7,0.

	SCY-078	Micafungin	Fluconazol
<b>Intervalo</b>	0,5 - 1	0,25 - 0,5	0,5-2
<b>MIC<sub>50</sub></b>	1	0,25	1-
<b>MIC<sup>90</sup></b>	1	0,5	2

**Tabla 1b.** Datos de la CIM (en µg/ml) para SCY-078 y los comparadores contra aislados de *C. glabrata* a un pH de 5,72.

	SCY-078	Micafungin	Fluconazol
<b>Intervalo</b>	0,5	0,25	2-16
<b>MIC<sub>50</sub></b>	0,5	0,25	8
<b>MIC<sup>90</sup></b>	0,5	0,25	16

**Tabla 1c.** Datos de la CIM (en µg/ml) para SCY-078 y los comparadores contra aislados de *C. glabrata* a un pH de 4,5.

	SCY-078	Micafungin	Fluconazol
<b>Intervalo</b>	0,031 - 0,063	0,25	1 - 16
<b>MIC<sub>50</sub></b>	0,063	0,25	8
<b>MIC<sup>90</sup></b>	0,063	0,25	16

**Tabla 2a.** Datos de la CIM (en µg/ml) para SCY-078 y los comparadores contra aislados de *C. albicans* a un pH de 7,0.

	SCY-078	Micafungin	Fluconazol
<b>Intervalo</b>	0,125 - 0,5	0,25	<0,125 - 1
<b>MIC<sub>50</sub></b>	0,25	0,25	0,25
<b>MIC<sup>90</sup></b>	0,5	0,25	0,25

**Tabla 2b.** Datos de la CIM (en µg/ml) para SCY-078 y los comparadores contra aislados de *C. albicans* a un pH de 5,72.

	SCY-078	Micafungin	Fluconazol
<b>Intervalo</b>	0,125 - 0,25	0,063 - 1	<0,125 - 1
<b>MIC<sub>50</sub></b>	0,25	1-	<0,125
<b>MIC<sub>50</sub></b>	0,25	1-	0,25

**Tabla 2c.** Datos de la CIM (en µg/ml) para SCY-078 y los comparadores contra aislados de *C. albicans* a un pH de 4,5.

	SCY-078	Micafungin	Fluconazol
<b>Intervalo</b>	<0.016 - 0.031	0,25 - 0,5	0,25 - 8
<b>MIC<sub>50</sub></b>	<0,016	0,5	0,25
<b>MIC<sup>90</sup></b>	<0,016	0,5	1-

**Tabla 3a - d. Datos individuales de los aislados de *Candida* (todas las unidades en µg/mL) Tabla 3a. Resultados de la CIM de SCY-078 contra los aislados de *C. glabrata* probados en todos los pH a las 24 horas**

Organismo	MRL	SCY-078					
		50%			100%		
	pH→	7,0	5,72	4,5	7,0	5,72	4,5
<i>C. glabrata</i>	32075	0,5	0,5	0,063	1-	1-	0,125
<i>C. glabrata</i>	32232	1-	0,5	0,063	1-	1-	0,125
<i>C. glabrata</i>	32626	0,5	0,5	0,063	1-	1-	0,125
<i>C. glabrata</i>	32993	0,5	0,5	0,031	1-	1-	0,063
<i>C. glabrata</i>	33204	1-	0,5	0,031	1-	1-	0,063
<i>C. glabrata</i>	33960	0,5	0,5	0,031	1-	1-	0,063
<i>C. glabrata</i>	33961	1-	0,5	0,063	1-	1-	0,063
<i>C. glabrata</i>	34339	1-	0,5	0,063	1-	1-	0,125
<i>C. glabrata</i>	34407	1-	0,5	0,063	2	1-	0,125
<i>C. glabrata</i>	34576	1-	0,5	0,063	2	1-	0,125
INTERVALO		0,5 - 1	0,5	0,031 - 0,063	1-2	1-	0,063 - 0,125
MIC <sub>50</sub>		1	0,5	0,063	1-	1-	0,125
MIC <sub>90</sub>		1	0,5	0,063	2	1-	0,125

**Tabla 3b. Resultados de la CIM de los comparadores contra los aislados de *C. glabrata* probados en todos los pH a las 24 horas**

Organismo	MRL	Micafungin			Fluconazol		
		50%			50%		
	pH→	7,0	5,72	4,5	7,0	5,72	4,5
<i>C. glabrata</i>	32075	0,25	0,25	0,25	2	8	8
<i>C. glabrata</i>	32232	0,5	0,25	0,25	2	8	8
<i>C. glabrata</i>	32626	0,5	0,25	0,25	1-	8	8
<i>C. glabrata</i>	32993	0,25	0,25	0,25	2	16	16
<i>C. glabrata</i>	33204	0,25	0,25	0,25	2	8	8
<i>C. glabrata</i>	33960	0,5	0,25	0,25	1-	16	16
<i>C. glabrata</i>	33961	0,25	0,25	0,25	1-	2	1-
<i>C. glabrata</i>	34339	0,25	0,25	0,25	0,5	2	8
<i>C. glabrata</i>	34407	0,25	0,25	0,25	1-	8	8
<i>C. glabrata</i>	34576	0,25	0,25	0,25	1-	8	16
INTERVALO		0,25 - 0,5	0,25	0,25	0,5 - 2	2 - 16	1 - 16
MIC <sub>50</sub>		0,25	0,25	0,25	1-	8	8
MIC <sub>90</sub>		0,5	0,25	0,25	2	16	16

ES 2 932 658 T3

**Tabla 3c.** Resultados de la CIM de SCY-078 contra los aislados de *C. albicans* probados en todos los pH a las 24 horas

Organismo	MRL	SCY-078					
		50%			100%*		
	pH→	7,0	5,72	4,5	7,0	5,72	4,5
<i>C. albicans</i>	34366	0,5	0,25	0,031	0,5	0,5	0,031
<i>C. albicans</i>	34367	0,125	0,125	<0,016	0,5	0,5	0,031
<i>C. albicans</i>	34372	0,25	0,25	<0,016	0,25	0,25	<0,016
<i>C. albicans</i>	34373	0,25	0,25	<0,016	0,25	0,25	<0,016
<i>C. albicans</i>	34374	0,25	0,125	<0,016	0,25	0,25	<0,016
<i>C. albicans</i>	34385	0,25	0,25	<0,016	0,5	0,5	0,031
<i>C. albicans</i>	34389	0,125	0,25	<0,016	0,25	0,25	0,031
<i>C. albicans</i>	34399	0,25	0,25	<0,016	0,25	0,25	0,031
<i>C. albicans</i>	34408	0,5	0,25	<0,016	4	2	4
<i>C. albicans</i>	34449	0,25	0,25	<0,016	0,5	0,25	0,031
INTERVALO		0,125 - 0,5	0,125 - .25	<0,016 - 0,031	0,25 - 4	0,25 - 2	<0,016 - 4
MIC <sub>50</sub>		0,25	0,25	<0,016	0,25	0,25	0,031
MIC <sub>90</sub>		0,5	0,25	<0,016	0,5	0,5	0,031

**Tabla 3d.** Resultados de la CIM de los comparadores contra los aislados de *C. albicans* probados en todos los pH a las 24 horas

Organismo	MRL	Micafungin			Fluconazol		
		50%			50%		
	pH→	7,0	5,72	4,5	7,0	5,72	4,5
<i>C. albicans</i>	34366	0,25	0,5	0,5	<0,125	<0,125	0,25
<i>C. albicans</i>	34367	0,25	0,5	0,5	0,25	0,25	1-
<i>C. albicans</i>	34372	0,25	1-	0,5	<0,125	<0,125	0,25
<i>C. albicans</i>	34373	0,25	1-	0,5	0,25	<0,125	0,5
<i>C. albicans</i>	34374	0,25	1-	0,5	0,25	<0,125	0,25
<i>C. albicans</i>	34385	0,25	1-	0,5	<0,125	<0,125	0,25
<i>C. albicans</i>	34389	0,25	1-	0,5	<0,125	<0,125	0,5
<i>C. albicans</i>	34399	0,25	1-	0,5	1-	1-	8
<i>C. albicans</i>	34408	0,25	0,063	0,25	0,25	0,25	0,25
<i>C. albicans</i>	34449	0,25	0,25	0,5	0,25	<0,125	0,5
INTERVALO		0,25	0,063 - 1	0,25 - 0,5	<0,125 - 1	<0,125 - 1	0,25 - 8
MIC <sub>50</sub>		0,25	1-	0,5	0,25	<0,125	0,25
MIC <sub>90</sub>		0,25	1-	0,5	0,25	0,25	1-

Estos datos mostraron que la CIM de SCY-078 contra *C. glabrata* y *C. albicans* disminuía a medida que disminuía el pH. Los valores de la CIM para los comparadores, en consonancia con informes anteriores, no parecían verse afectados por el pH en el caso de la micafungina, o parecían verse significativamente afectados por el pH en el caso del fluconazol, que mostraba un aumento de los valores de la CIM a medida que disminuía el pH, especialmente para *C. glabrata*.

Las cepas de control de calidad *C. parapsilosis* ATCC 22019 y *C. krusei* ATCC 6258 estaban dentro de sus intervalos para fluconazol y micafungina.

Los intervalos de pH probados en este experimento cubrieron las condiciones clínicas más comunes en las que el pH ácido se asocia con una infección fúngica.

## EJEMPLO 2

### Concentraciones vaginales de SCY-078 tras su administración oral en ratones

El objetivo de este estudio fue determinar la exposición de SCY-078 en el tejido y las secreciones vaginales, y la relación de esta exposición con las concentraciones de SCY-078 en el plasma, tras la administración oral de SCY-078 a ratones, un modelo reconocido para las infecciones por *Candida*.

### Procedimientos

Se administró a ratones CD-1 hembra (n=3/ punto de tiempo/grupo de dosis) SCY-078 por vía oral para una, dos u ocho dosis totales que iban de 10 a 80 mg/kg, consistentes en regímenes de dosis QD (una vez al día) y BID (dos veces al día), con y sin dosis de carga, como sigue:

QD (Día 1): 10, 20, 40, 80 mg/kg

BID (Día 1): 10/5, 20/10, 40/20, 80/40 mg/kg

Dosis repetida BID (Días 1 - 4): 10/5, 20/10 40/20, 80/40 mg/kg el día 1; 5, 20, 20, 40 mg/kg BID los días 2 a 4

Se recogió sangre, tejido vulvo-vaginal y secreciones vaginales antes de la dosis, y a las 1, 2, 4, 6, 8, 12, 18 y 24 horas después de la dosis final administrada por grupo. Las muestras se procesaron, se extrajeron por medio de precipitación de proteínas y se analizaron para SCY-078 por medio de LC MS/MS.

### Resultados

Tras la administración oral, se alcanzaron altas concentraciones de SCY-078 tanto en el tejido como en las secreciones vaginales, en relación con la concentración plasmática.

En los tejidos vaginales, la exposición a SCY-078 fue mayor que la proporcional a la dosis, con el AUC<sub>0-24</sub> (área bajo la curva, medida de 0 a 24 horas) para cada régimen de dosificación que osciló entre 26,7 y 171, 24,6 y 337, y 24,4 y 1798  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{g}$ , respectivamente. En el régimen de dosis repetidas, el potencial de acumulación de SCY-078 en el tejido vaginal aumentó con el incremento de la dosis, dado que la relación entre la concentración en el tejido vaginal después de la última dosis, y la concentración en el tejido vaginal después de la primera dosis, osciló entre 1 y 10,5 veces.

En las secreciones vaginales, el AUC<sub>0-24</sub> para cada régimen de dosificación osciló entre 1,32 y 12,3, 1,55 y 17,8, y 4,32 y 120  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ , respectivamente. En plasma, el AUC<sub>0-24</sub> para cada régimen de dosificación osciló entre 8,33 y 75,5, 7,47 y 101, y 7,47 y 101  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ , respectivamente. La Tabla 4 resume las exposiciones (AUC<sub>0-24</sub>) por grupo de dosis.

Tabla 4.

Dosis (mg/kg)	Plasma ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ )	Secreción vaginal ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ )	Tejido vaginal ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{g}$ )
<b>QD</b>			
10	8,33	1,32	26,7
20	19,7	1,87	53,6
40	42,3	4,41	187
80	75,5	12,3	171
<b>BID</b>			

10/5	7,47	1,55	24,6
20/10	16,6	4,21	72,9
40/20	46,5	10,6	204
80/40	101	17,8	337
<b>Dosis repetidas BID</b>			
10/5	5,12	4,32	24,4
20/10	14,6	8,63	71,6
40/20	53,0	38,8	275
80/40	143	120	1798

Tras la administración oral a ratones, se demostró la exposición al SCY-078 en los tejidos vaginales, las secreciones vaginales y el plasma. Se alcanzaron altas concentraciones de SCY-078 en los tejidos vaginales tras la administración oral y, con la repetición de la dosis, se demostró un potencial de acumulación en el tejido vaginal de más de 10 veces en relación con el plasma.

#### 5 EJEMPLO 3 (ejemplo de referencia)

##### **SCY-078 Estudio de fase 2 en la candidiasis vulvovaginal moderada y grave**

Este estudio fue un estudio de prueba de concepto realizado para evaluar la seguridad y la eficacia de dos regímenes de dosificación de SCY-078 oral (administrado como sal de fosfato) en individuos que presentaban una CVV de moderada a grave.

#### 10 Procedimientos

Los criterios clave de inclusión incluían:

1. Individuos con CVV de moderada a severa, confirmada por una prueba de hidróxido de potasio (KOH) positiva a partir de una muestra de secreción vaginal
2. Tres episodios de vaginitis en el último año que se confirmaron como causados por *Candida* spp. o que respondieron a la terapia antifúngica

Los individuos fueron asignados al azar en una proporción de 1:1:1 a uno de los tres brazos de tratamiento: Dosis oral de carga de SCY-078 de 1250 mg de SCY-078, seguida de 750 mg de SCY-078 QD durante 2 días o durante 4 días, o Fluconazol oral 150 mg durante 1 día.

Los individuos fueron evaluados el día 24 (visita de prueba de curación), el día 60, el día 90 y los 120 días (fin del estudio).

Los análisis incluyeron la curación clínica (todos los signos y síntomas presentes en la línea de base mejoraron en al menos dos puntos (por ejemplo, de moderados a ausentes o de graves a leves); después del inicio del estudio, la FDA propuso que la curación clínica se logra si todos los signos y síntomas presentes en la línea de base están ausentes), la erradicación micológica (un cultivo negativo para el patógeno de la levadura de la línea de base) y la curación terapéutica (tanto la curación clínica como la erradicación micológica). La FDA ha propuesto la curación clínica como criterio de valoración principal para evaluar la eficacia en la CVV.

Se inscribieron 96 individuos (población con intención de tratamiento (ITT)), y 70 individuos tenían una infección por *Candida* spp. confirmada por cultivo (población por protocolo (PP)).

La Tabla 5 resume los resultados.

Tabla 5

Evaluación de la eficacia en el día 24 (por población del protocolo)						
N Tasas %	SCY-078 (3 días) (n = 24)	SCY-078 (5 días) (n = 26)	SCY-078 (Combinado) (n = 50)	Fluconazol (n = 20)	% Δ SCY-078 (combinado) frente a Fluconazol	
Cura clínica	19 79,2 %	19 73,1%	38 76 %	13 65 %	<b>11%</b>	
Cura clínica (definición actualizada de la FDA)	17-70,8%	18 69,2 %	35 70 %	11-55 %	<b>15%</b>	
Evaluación de la eficacia en el mes 4						
Recurrencias que requieren terapia antifúngica		1 4,2 %	1-3,8 %	2 4 %	3-15 %	<b>-11%</b>
Cura clínica		21-87,5 %	23-88,46 %	44-88 %	13 65 %	<b>23%</b>
"0" Signos y síntomas		19 79,1 %	21 80,7 %	40 80 %	13 65 %	<b>15%</b>

La tasa de erradicación micológica en el día 24 y en el mes 4 fue del 70% y el 74% para los brazos combinados de SCY-078, frente al 65% y el 60% para el brazo de fluconazol. La curación terapéutica (definida como curación clínica y erradicación micológica) en la visita de prueba de curación del día 24 fue del 56,3% para los brazos combinados de SCY-078 y el brazo de fluconazol. No se informaron infecciones graves en ningún grupo de tratamiento. En los brazos de tratamiento con SCY-078 se notificó una mayor tasa de acontecimientos adversos GI (por ejemplo, náuseas, diarrea), que fueron de gravedad leve a moderada y de naturaleza transitoria.

Los resultados de la población por protocolo (PP) fueron consistentes con los resultados de la población por intención de tratar (ITT) (pacientes que recibieron al menos una dosis de la medicación del estudio), como se muestra en la Tabla 6.

Tabla 6. Población con intención de tratar (ITT)

	SCY-078 (n = 64) Combinado	Fluconazol (n = 32)
Cura clínica*	78,1%	65,6%
Erradicación micológica	70,3%	68,8%
Cura terapéutica	56,3%	56,3%

\* En este análisis, la curación clínica se definió como la resolución de los signos y síntomas de la infección (los signos y síntomas que tenían una puntuación de 2 o 1 al inicio debían ser 0, y los signos y síntomas con una puntuación de 3 al inicio debían ser 0 o 1, en la visita de prueba de curación).

Las altas tasas de curación clínica y la reducción de las tasas de recurrencia observadas en este estudio proporcionaron pruebas del potente efecto anticandida de SCY-078 en la CVV.

#### EJEMPLO 4

Se lleva a cabo un experimento para demostrar que la actividad mejorada de SCY-078 en condiciones ácidas permite reducir las dosis necesarias para lograr la eficacia en CVV. Se trata de un estudio aleatorizado, doble ciego, doble simulación, con control activo o con placebo, para evaluar la eficacia de SCY-078 oral en individuos femeninos adultos de 18 años o más con CVV de moderada a grave. El estudio evalúa dosis inferiores a las que han demostrado provocar una respuesta en otros estudios, teniendo en cuenta el sorprendente hallazgo de una mayor actividad de SCY-078 en condiciones de pH bajo. Se evalúan los siguientes regímenes de dosis:

- o Grupo de tratamiento 1: SCY-078 oral 750 mg QD sólo el día 1
- o Grupo de tratamiento 2: SCY-078 oral 300 mg BID sólo el día 1
- o Grupo de tratamiento 3: SCY-078 oral 450 mg BID sólo el día 1
- o Grupo de tratamiento 4: SCY-078 oral 150 mg BID los días 1 a 3

o Grupo de tratamiento 5: SCY-078 oral 300 mg BID los días 1 a 3

SCY-078 se administra por vía oral en una forma de dosificación oral adecuada que contiene 50 mg o 100 mg o 150 mg o 200 mg o 250 mg o 300 mg o 500 mg o 750 mg del principio activo. Las formas de dosificación oral adecuadas incluyen, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, suspensiones, polvos, gránulos y similares.

5 Tener aproximadamente 30 individuos por grupo de tratamiento proporciona una indicación de la magnitud del efecto de cada régimen de dosis. Se incluye un brazo de control, que recibe fluconazol oral en su régimen de dosis aprobado.

10 Los pacientes de este estudio son evaluados en una visita inicial el día 1 y en el día 10 para evaluar la eficacia. Se llevan a cabo evaluaciones farmacocinéticas para valorar la exposición de SCY-078 alcanzada en el tejido vaginal y en el plasma en cada régimen de dosificación.

Los individuos de este estudio deben cumplir los siguientes criterios de inclusión:

1. El individuo es una mujer de 18 años o más y goza de buena salud general.
2. El individuo tiene un diagnóstico de CVV sintomático que cumple los siguientes criterios:

- 15 a. Enfermedad de moderada a grave, definida como una puntuación mínima compuesta de signos y síntomas vulvovaginales de  $\geq 7$  con al menos 2 signos o síntomas que tengan una puntuación de 2 (moderada) o superior en la Escala VSS al inicio.
- b. Examen microscópico positivo con hidróxido de potasio (KOH) al 10% en una muestra vaginal que revele formas de levadura (hifas/pseudohifas) o levaduras en ciernes con la posterior confirmación de un cultivo positivo para levaduras.
- 20 c. PH vaginal  $\leq 4,5$

La eficacia se determina principalmente por el porcentaje de individuos con curación clínica (resolución de los signos y síntomas), así como la erradicación micológica (cultivo negativo) en el día 10. Los datos se analizan con un software estadístico estándar como SAS® versión 9.3 o posterior. Las pruebas estadísticas son de dos caras y se interpretan con un nivel de significación del 5%. El estudio no necesita ser potenciado para comparaciones estadísticas formales; más bien, proporciona una indicación direccional de la eficacia de dosis más bajas o de regímenes de dosis más cortos de SCY-078 en relación con, por ejemplo, las dosis y los regímenes de dosis utilizados en el Ejemplo 3. Se proporcionan estadísticas descriptivas (media, desviación estándar, mediana, mínimo, máximo, etc.) para todas las variables continuas; las frecuencias y los porcentajes se tabulan para las variables de incidencia y categóricas. Todos los análisis se presentan por grupo de tratamiento.

### 30 EJEMPLO 5

Se lleva a cabo un experimento para demostrar que la actividad mejorada de SCY-078 en condiciones ácidas permite mejorar la eficacia en el tratamiento de la CVP con una formulación tópica de SCY-078. La mayor actividad de SCY-078 bajo un pH bajo facilita el desarrollo de una formulación tópica que se aplica en la cavidad vaginal y da lugar a una mayor eficacia al alcanzar fácilmente concentraciones locales superiores a la CIM necesaria para tratar o prevenir la levadura causante de la infección. Ejemplos de formulaciones tópicas adecuadas son la crema, la pomada, el gel, el supositorio, los comprimidos o la espuma vaginal, y similares.

40 El estudio es un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado por actividad o por placebo para evaluar la eficacia de una formulación tópica de SCY-078 en individuos femeninos adultos de 18 años o más con CVP de moderada a grave. Este estudio incluye de 2 a 5 regímenes de dosis diferentes de SCY-078 y un placebo o un comparador activo tal como nistatina tópica o clotrimazol tópico o miconazol tópico.

SCY-078 se administra por vía tópica en una formulación adecuada que contiene 5 mg o 10 mg o 20 mg o 25 mg o 50 mg o 75 mg o 100 mg o 150 mg del principio activo. El comparador activo se administra a las dosis aprobadas para este uso previsto.

45 Tener aproximadamente 30 individuos por grupo de tratamiento proporciona una indicación de la magnitud del efecto de cada régimen de dosis.

Los pacientes de este estudio son evaluados en una visita inicial el día 1 y en el día 10 para evaluar la eficacia. Los individuos de este estudio deben cumplir los siguientes criterios de inclusión:

1. El individuo es una mujer de 18 años o más y goza de buena salud general.
2. El individuo tiene un diagnóstico de CVV sintomático que cumple los siguientes criterios:

- 50 a. Examen microscópico positivo con hidróxido de potasio (KOH) al 10% en una muestra vaginal que revele formas de levadura (hifas/pseudohifas) o levaduras en ciernes con la posterior confirmación de un cultivo positivo para levaduras.
- b. PH vaginal  $\leq 4,5$

La eficacia se determina principalmente por el porcentaje de individuos con curación clínica (resolución de los signos y síntomas), así como la erradicación micológica (cultivo negativo) en el día 10. Los datos se analizan con un software estadístico estándar como SAS® versión 9.3 o posterior. Las pruebas estadísticas son de dos caras y se interpretan con un nivel de significación del 5%. El estudio no necesita ser potenciado para realizar comparaciones estadísticas formales; más bien, proporciona una indicación direccional de la eficacia de diferentes dosis o de diferentes regímenes de dosis de SCY-078. Se proporcionan estadísticas descriptivas (media, desviación estándar, mediana, mínimo, máximo, etc.) para todas las variables continuas; las frecuencias y los porcentajes se tabulan para las variables de incidencia y categóricas. Todos los análisis se presentan por grupo de tratamiento.

### EJEMPLO 6

Se lleva a cabo un experimento para demostrar que la actividad mejorada de SCY-078 en condiciones ácidas permite la eficacia en la prevención de episodios de CVV en pacientes que sufren de CVV recurrente (rVC). Actualmente no hay terapias aprobadas para la prevención de la CVV en pacientes que sufren de CVV, y un agente antifúngico con mayor actividad en el medio vaginal tendría el potencial de ser eficaz en la prevención de episodios recurrentes de esta enfermedad al permitir una eliminación más eficaz de la levadura que causa la infección y prevenir el recrecimiento.

Este experimento es un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para evaluar la eficacia de una formulación oral de SCY-078 en individuos femeninos adultos de 18 años o más con CVV de moderada a grave. Este estudio incluye de 1 a 4 regímenes de dosis diferentes de SCY-078. Los regímenes de dosis probados incluyen la administración de 1 a 3 dosis de SCY-078 oral una vez al mes durante 3 o 6 meses, o una vez a la semana durante 3 o 6 meses, por mencionar algunos.

SCY-078 se administra por vía oral en forma de comprimidos que contienen 50 mg o 100 mg o 150 mg o 200 mg o 250 mg o 300 mg o 500 mg o 750 mg del principio activo.

Los individuos de este estudio deben cumplir los siguientes criterios de inclusión:

1. El individuo es una mujer de 18 años o más y goza de buena salud general.
2. El individuo tiene un diagnóstico de CVV recurrente sintomática, definida como al menos 3 episodios de CVV en el último año, que cumple los siguientes criterios:
  - a. Examen microscópico positivo con hidróxido de potasio (KOH) al 10% en una muestra vaginal que revele formas de levadura (hifas/pseudohifas) o levaduras en ciernes con la posterior confirmación de un cultivo positivo para levaduras.
  - b. PH vaginal  $\leq 4,5$

La eficacia se determina principalmente por el porcentaje de individuos sin recurrencia durante el período de observación. El periodo de observación es de 6, 9 o 12 meses.

### EJEMPLO 7

**Un estudio de fase 2, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, doble simulación y controlado activamente para comparar la seguridad y la eficacia de SCY-078 oral con fluconazol oral en individuos con CVV aguda**

Se llevó a cabo un estudio de fase 2 para evaluar la seguridad, la eficacia, la tolerabilidad y la farmacocinética de cinco regímenes de dosis de SCY-078 oral (administrado como sal de citrato) en comparación con el fluconazol oral en pacientes adultas, de sexo femenino, con CVV aguda de moderada a grave (definida como con una puntuación de signos y síntomas (S&S) de 7 o superior). Un total de 186 pacientes con intención de tratar (ITT) fueron distribuidos aleatoriamente en seis brazos de tratamiento diferentes: cinco regímenes de dosificación diferentes de SCY-078 oral y un brazo de tratamiento con fluconazol oral. La población modificada por intención de tratar (mITT) se utilizó para el análisis de eficacia e incluyó a 153 pacientes con infección vaginal por *Candida* spp. confirmada por cultivo (examen microscópico positivo de las secreciones vaginales que mostraba hongos, pH vaginal  $\leq 4,5$ ) al inicio del estudio. Las dosis de SCY-078 probadas oscilaron entre 600 mg y 1800 mg de dosis total administrada a lo largo del tratamiento, y las duraciones del mismo fueron de 1 o 3 días:

**Tabla 7**

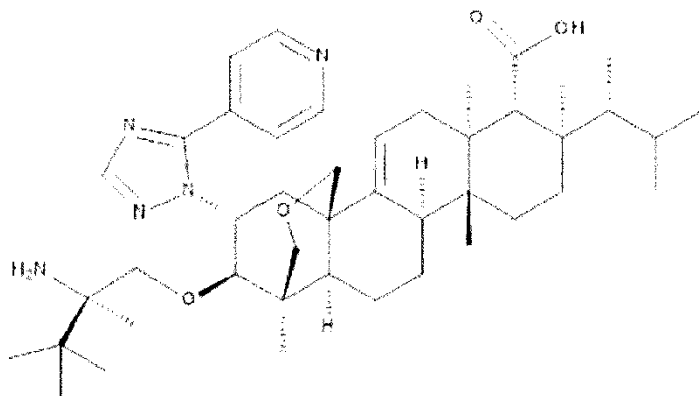
Dosis total (mg)	Régimen de dosis	Número de pacientes, ITT/mITT
600 mg SCY-078	300 mg BID durante 1 día	30/27
750 mg SCY-078	750 mg QD durante 1 día	32/26
900 mg SCY-078	450 mg BID durante 1 día	28/21
900 mg SCY-078	150 mg BID durante 3 días	32/29

1800 mg SCY-078	300 mg BID durante 3 días	32/26
150 mg de fluconazol	150 mg QD durante 1 día	32/24

- El criterio de valoración primario de la eficacia fue la curación clínica, que de acuerdo con la guía actual de la FDA se define como la resolución completa (puntuación = 0) de todos los signos y síntomas en la visita de prueba de curación del día 10 sin necesidad de terapia antimicótica adicional. Los criterios de valoración secundarios incluían la erradicación micológica (cultivo negativo) y un criterio de valoración compuesto que incluía tanto la curación clínica como la erradicación micológica. La respuesta también se evaluó en base al porcentaje de pacientes que lograron una mejora notable de sus signos y síntomas, ya sea alcanzando una puntuación de S&S de 0 o 1 o un cambio absoluto (reducción) en la puntuación media de S&S compuesta desde el inicio. La puntuación de S&S se basa en los síntomas declarados por el paciente (ardor, picor e irritación) y en los signos evaluados por el investigador (hinchazón, enrojecimiento y excoriaciones); cada signo y síntoma puede estar ausente, ser leve, moderado o grave, con una puntuación correspondiente de 0 a 3; la escala compuesta total es de 0 a 18 puntos. La respuesta se evaluó además por medio de la valoración del número de pacientes que recibieron terapia antifúngica de rescate. Los pacientes fueron evaluados en la visita de prueba del día 10 y también en la visita de seguimiento del día 25. El estudio no fue diseñado para lograr diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los criterios de valoración evaluados.
- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- Todos los regímenes de dosificación de SCY-078 que se probaron lograron tasas significativas de curación clínica y erradicación micológica. En particular, la administración de una dosis total de 600 mg de SCY-078, administrada en régimen BID (300 mg administrados dos veces al día) durante 1 día, proporcionó una actividad clínica y micológica óptima y una tolerabilidad favorable. La exposición estimada con este régimen de dosificación de 300 mg BID durante 1 día es AUC<sub>0-24</sub> en un intervalo de aproximadamente 3 a aproximadamente 8 µM·hr, y la C<sub>máx</sub> en un intervalo de aproximadamente 200 a aproximadamente 500 nM.
- En la visita de prueba del día 10, los pacientes que recibieron el régimen de dosificación de 300 mg BID durante 1 día (dosis total de 600 mg) de SCY-078 mostraron tasas de respuesta clínica y micológica en línea con las tasas de respuesta de los individuos del brazo de fluconazol de referencia. En concreto, se notificó la curación clínica en 14 de 27 pacientes (52%) en el brazo de dosis de 600 mg de SCY-078, y en 14 de 24 pacientes (58%) en el brazo de fluconazol. El porcentaje de pacientes que mostraron una puntuación de S&S de 0 o 1 también fue comparable, con un 70% y un 71% de pacientes que informaron de esta mejora en los brazos de dosis de 600 mg de SCY-078 y de fluconazol, respectivamente. La puntuación media de S&S en este punto de tiempo fue de 1,0 en el brazo de dosis de 600 mg de SCY-078, frente a 1,8 en el brazo de fluconazol. La erradicación micológica en este punto de tiempo fue del 63% para ambos brazos.
- En la visita de seguimiento del día 25, el brazo de la dosis de 600 mg de SCY-078 mostró una tendencia a mejorar los resultados clínicos y micológicos en comparación con el brazo de fluconazol. Si los pacientes seguían presentando signos y síntomas de CVV en la visita de Prueba de Curación o más tarde, se podía prescribir una medicación antifúngica de rescate. Siete de los 24 pacientes tratados con fluconazol (29%) recibieron medicación antimicótica de rescate, mientras que sólo uno de los 27 pacientes tratados con 600 mg de SCY-078 (4%) recibió medicación antimicótica de rescate. Además, el porcentaje de pacientes con curación clínica (resolución completa de los signos y síntomas) en la visita de seguimiento fue del 70% para el brazo de la dosis de 600 mg de SCY-078, frente al 50% del brazo de fluconazol. Se observó una diferencia similar con el análisis de la puntuación de 0 o 1 de S&S, ya que el 81% de los pacientes que recibieron 600 mg de SCY-078 lograron esta mejora, frente al 58% de los pacientes del brazo de fluconazol. Además, la puntuación media de S&S en el día 25 fue de 0,4 en el brazo de dosis de 600 mg de SCY-078, frente a 2,6 en el brazo de fluconazol, y para este criterio de valoración los dos tratamientos dieron lugar a una diferencia estadísticamente significativa (p=0,1). Además, en el día 25, se logró la erradicación micológica en el 48% de los pacientes del brazo de dosis de 600 mg de SCY-078, en comparación con el 38% de los pacientes del brazo de fluconazol.
- La dosis oral de 600 mg de SCY-078 fue generalmente bien tolerada, siendo los eventos adversos gastrointestinales autolimitados (generalmente de un día de duración), de leves a moderados, los más comúnmente reportados.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (IIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de la infección por candidiasis vulvovaginal (CVV) en un individuo que lo necesite, comprendiendo el procedimiento la administración al individuo de un compuesto de Fórmula (IIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(IIa)

el compuesto es (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[[(2R)-2-amino-2,3,3-trimetilbutil]oxi]-8-[[[(1R)-1,2-dimetilpropil]-14-[5-(4-piridinil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-dodecahidro-1,6a,8,10a-tetrametil-4H-1,4a-propano-2H-fenantro[1,2-c]piran-7-carboxílico,

- 10 en la que el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto se administra a una dosis diaria total de 150 a 600 mg del compuesto, en la que la infección por CVV se produce en una condición o área anatómica en la que el pH es inferior a aproximadamente 5.
- 15 2. El compuesto de Fórmula (IIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra a una dosis diaria total de 300 a 600 mg del compuesto.
- 20 3. El compuesto de Fórmula (IIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto se administra BID (dos veces al día) a una dosis de 150 a 300 mg del compuesto dos veces al día, para una dosis total de 300 mg a 600 mg del compuesto.
- 25 4. El compuesto de Fórmula (IIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra a una dosis diaria total de 150 mg, una dosis diaria total de 300 mg o una dosis diaria total de 600 mg del compuesto.
5. El compuesto de Fórmula (IIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra a una dosis diaria total de 600 mg del compuesto.
- 30 6. El compuesto de Fórmula (IIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que se administra la sal de citrato del compuesto de Fórmula (IIa).
7. El compuesto de Fórmula (IIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra por vía oral.
8. Un compuesto de Fórmula (IIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra por vía oral en un comprimido.
- 35 9. El compuesto de Fórmula (IIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra por vía tópica.