



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 102020016150-4 A2



(22) Data do Depósito: 07/08/2020

(43) Data da Publicação Nacional: 15/02/2022

(54) Título: COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS COMPREENDENDO COMBINAÇÕES DO COMPOSTO ANTIFÚNGICO DERIVADO DE PIPERAZINA PROPANOL E FÁRMACOS ANTIFÚNGICOS E USOS DAS MESMAS

(51) Int. Cl.: A61K 31/495; A61K 31/4162; A61P 31/10.

(52) CPC: A61K 31/495; A61K 31/4162; A61P 31/10.

(71) Depositante(es): UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL.

(72) Inventor(es): SAULO FERNANDES DE ANDRADE; ALEXANDRE MENEGHELLO FUENTEFRIA; MAYCON ANTONIO DE CESARE; BÁRBARA SOUZA DA COSTA.

(57) Resumo: COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS COMPREENDENDO COMBINAÇÕES DO COMPOSTO ANTIFÚNGICO DERIVADO DE PIPERAZINA PROPANOL E FÁRMACOS ANTIFÚNGICOS E USOS DAS MESMAS. A presente invenção refere-se a utilização de combinações farmacêuticas do composto antifúngico derivado de piperazina propanol (I), inibidor de $\beta(1,3)$ -D-glucana sintase, com um segundo agente antifúngico incluindo, mas não se limitando, a clioquinol, nitroxolina, voriconazol, anfotericina B, micafungina ou terbinafina, para tratamento e prevenção de infecções fúngicas causadas por um ou mais dos vários patógenos incluindo, mas não se limitando, a espécies de Candida, Aspergillus, Fusarium, Trichophyton e Microsporum, bem como composições farmacêuticas contendo as combinações. Foi identificado ação aditiva/sinérgica para combinações do composto antifúngico da fórmula (I) com outros agentes antifúngicos. As associações dos compostos reduziram de 4-32 vezes as concentrações mínimas antifúngicas, de cada composto, chegando a concentrações na faixa de μ M baixa. A presente invenção situa-se no campo do tratamento e prevenção de infecções com o uso de combinações de agentes, mais especificamente no que se refere as combinações de antifúngicos para tratamento de infecções causadas por fungos.

COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS COMPREENDENDO COMBINAÇÕES DO COMPOSTO ANTIFÚNGICO DERIVADO DE PIPERAZINA PROPANOL E FÁRMACOS ANTIFÚNGICOS E USOS DAS MESMAS

Campo da Invenção

[0001] A presente invenção situa-se no campo do tratamento e prevenção de infecções com o uso de combinações de antifúngicos. Mais especificamente, a presente invenção refere-se a combinações farmacêuticas do composto antifúngico derivado de piperazina propanol (I) com agentes antifúngicos das classes 8-hidroxiquinolinas, azólicos, poliênicos, equinocandinas e alilaminas para tratar e prevenir doenças fúngicas.

Antecedentes da Invenção

[0002] Infecções fúngicas vêm ganhando atenção ao longo dos anos (BROWN *et al.*, 2012), principalmente devido ao aumento da severidade e dos casos de patógenos resistentes, particularmente em pacientes imunocomprometidos (MICELI; LEE, 2011). Deste modo, as doenças fúngicas representam um problema de saúde pública global (VALLABHANENI *et al.*, 2016; WARNOCK, 2006).

[0003] As infecções fúngicas são classificadas conforme o local da colonização fúngica sendo categorizadas como micoses superficiais, cutâneas, subcutâneas e sistêmicas. As micoses não-sistêmicas normalmente possuem desenvolvimento local e baixo risco de vida aos pacientes, entretanto apresentam altas incidências (KOVITWANICHKANONT; CHONG, 2019). Candidíase vaginal (causada por leveduras do gênero *Candida*) acomete em torno de 75% das mulheres em algum ponto da vida, enquanto onicomicoses (causado mais comumente por fungos dermatófitos) em torno de 10% de todos os humanos (LIONAKIS; LEVITZ, 2018).

[0004] As micoses sistêmicas dependem de diagnóstico correto em tempo adequado e mesmo com disponibilidade das terapias apropriadas possuem altos índices de mortalidade. Por exemplo, Aspergilose Pulmonar Invasiva em pacientes imunocomprometidos possui mortalidade que pode chegar a 50%, enquanto para Candidemia a mortalidade varia de 15 a 40% (GONZALEZ-LARA; OSTROSKY-ZEICHNER, 2020; KATO *et al.*, 2019; LATGÉ; CHAMILOS, 2020; LESTRADE *et al.*, 2019)

[0005] Dentre os antifúngicos utilizados na clínica, a classe mais recente aprovada para uso em humanos é a das equinocandinas, atuam como inibidores não competitivos da enzima $\beta(1,3)$ -D-glucana sintase (GS) (DENNING, 2003). A caspofungina, primeiro fármaco da classe desenvolvido pela Merck Co., foi aprovada para tratamento de aspergilose e candidíase invasiva em 2001 (DERESINSKI; STEVENS, 2003). Apesar de terem fundamental importância na clínica, as equinocandinas possuem limitações farmacocinéticas e necessitam ser administradas por via intravenosa (IV), sendo restritas a uso hospitalar. Além das limitações de uso, as equinocandinas possuem alto custo, quando comparado, por exemplo, à terapias com fluconazol (CORREIA *et al.*, 2012).

[0006] Apesar dos esforços no desenvolvimento de agentes antifúngicos as terapias disponíveis não atendem por completo as necessidades clínicas (PERFECT, 2017), possuindo limitações importantes quanto a seletividade, espectro de ação, potência e via de administração (KATHIRAVAN *et al.*, 2012). A severidade destas condições é agravada pelos casos de resistência intrínseca e desenvolvida aos medicamentos disponíveis (REVIE *et al.*, 2018). Por exemplo, *Candida glabrata* possui altos índices de resistência ao fluconazol (medicamento da classe dos azólicos, utilizado como primeira linha para tratamento de candidíase), demonstrando ser resistente em 11,1% de isolados clínicos coletados em pesquisa global (PFALLER *et al.*, 2015). Do mesmo modo, isolados de *C. glabrata* resistentes as equinocandinas vêm aumentando, com cerca de 3 – 12% dos isolados resistentes a um ou mais dos medicamentos da classe das equinocandinas (ALEXANDER *et al.*, 2013; HEALEY *et al.*, 2016).

[0007] Deste modo, a busca por moléculas orgânicas pequenas inibidoras de GS, com obtenção farmacêutica mais acessível, é um tópico relevante na pesquisa atual. Em 2005, Kondoh e colaboradores da Chugai Pharmaceutical Co. publicaram a descoberta do GSI578 (I), novo derivado de piperazina propanol descrito como inibidor de GS. Esse inibidor apresenta um perfil de atividade antifúngica com valor de Concentração Inibitória Mínima (CIM) entre 0,26 – 1,3 $\mu\text{g/mL}$ para *Candida albicans* e 0,15 – 1,1 $\mu\text{g/mL}$ para *Aspergillus fumigatus*, além de um valor de IC_{50} de 0,16 μM para GS de *C. albicans* (KONDOH *et al.*, 2005).

[0008] Na realidade derivados de piperazina propanol similares ao GSI578 (I) já haviam sido descritos, anteriormente, em 5 de março de 1992 no documento WO9203426 (Piperazinyl Derivatives). Contudo, neste primeiro relato as reivindicações contêm método de obtenção e uso para tratamento de distúrbios do

sistema nervoso central e não faz menção em nenhum momento a atividade antifúngica dos derivados.

[0009] Com a publicação de Kondoh e colaboradores em 2005, torna-se pública a atividade antifúngica do derivado de piperazina propanol GSI578 (I). Em 2009, Wind e colaboradores da Basilea Pharmaceutica International Ltd. (parte do grupo Hoffmann–La Roche) relatam estudos *in vitro* de metabolismo do GSI578 (I) que então é referido como BAL30630, possivelmente renomeado após a fusão da Nippon Roche e Chugai Pharmaceuticals (TING; WALKER, 2008; WIND *et al.*, 2009).

[0010] O documento WO2014122303 (Glucan Synthase Inhibitors) descreve novos derivados do GSI578 (I) com aumento da atividade antifúngica. Entretanto, as reivindicações consistem nas séries de compostos e seu uso como antifúngico, e não faz menção em nenhum momento sobre a combinação com outros agentes antifúngicos.

[0011] Os documentos BR200309671-8 (Ácidos de Piperidinil- e Piperazinil-Sulfonilmetil Hidroxâmicos e Seu Uso Como Inibidores de Protease), BR200311828-2 (Derivados de 1-Piperazinilacilpiperidina Substituídos, Seu Preparo e Sua Aplicação em Terapêutica) e WO2005021522 (Synthesis Of 1'-4-(2-Methoxyphenyl) Piperazin-1-yl !-3-(2,6-Dioxopiperidin-1-yl) Propane) descrevem sobre derivados de piperazina, porém os compostos não possuem similaridade estrutural com os compostos da presente invenção.

[0012] Os documentos US6376491 (Bicyclic compounds) e US2010222217 (Fungicidal N-[2-(Haloalkoxy)Phenyl]Heteroarylcarboxamide) descrevem sobre compostos antifúngicos, porém os compostos não possuem similaridade estrutural com os compostos da presente invenção.

[0013] Os documentos US20100158992 (Piperazine-Substituted Pyridazinone Derivatives Useful as Glucan Synthase Inhibitors) e WO2008115381 (Pyridazinone Derivatives Useful As Glucan Synthase Inhibitors) descrevem compostos antifúngicos inibidores de GS, porém os compostos não possuem similaridade estrutural com os compostos da presente invenção.

[0014] Tendo em vista a problemática do tratamento das infecções fúngicas, combinações de agentes que apresentam ação aditiva/sinérgica vêm sendo aplicada na clínica (CAMPITELLI *et al.*, 2017). Combinações de fármacos possuem vantagens quando comparado com monoterapias, pois mantêm ou melhoram a eficácia terapêutica com menores doses dos dois agentes, desta forma podendo reduzir

efeitos adversos (importante para pacientes em estados críticos que muitas vezes são acometidos com infecções fúngicas oportunistas) (LEWIS; KONTOYIANNIS, 2001; OSTROSKY-ZEICHNER, 2008). Outra vantagem da utilização de combinações de fármacos está relacionada com a maior dificuldade de desenvolvimento/seleção de cepas resistentes, pois agem de forma aditiva ou sinérgica atuando com mecanismos de ações diferentes (JOHNSON *et al.*, 2004).

[0015] Os protocolos recentes vêm mostrando sinergismo para combinações de fármacos utilizados na clínica, entretanto ainda muito limitadas, não satisfazendo por completo as necessidades clínicas (BROWN *et al.*, 2012; BRÜGGEMANN *et al.*, 2009; CAMPITELLI *et al.*, 2017; PAPPAS *et al.*, 2015). As combinações de terbinafina com fármacos azólicos, como o fluconazol, vêm sendo utilizada para tratamento de candidemias severas, entretanto é conduzida com cuidado, principalmente em pacientes críticos (por exemplo, pacientes com insuficiência hepática e renal, neutropenia, doença cardíaca e anormalidades eletrolíticas) (BARCHIESI; DI FRANCESCO; SCALISE, 1997; GHANNOUM; ELEWSKI, 1999; SLAVIN *et al.*, 2004).

[0016] As combinações dos antifúngicos das classes equinocandinas + azólicos vêm sendo avaliadas em estudos *in vitro*, a combinação micafungina + voriconazol, por exemplo, demonstra sinergismo para fungos filamentosos, entretanto apresenta resultados indiferentes para leveduras do gênero *Candida*, demonstrando não ser útil para tratamento de candidíase (HEYN *et al.*, 2005; KIRAZ *et al.*, 2010). A presente invenção descreve combinação sinérgica do derivado de piperazina propanol (I) com voriconazol (derivado azólico) contra leveduras do gênero *Candida*. Além disso, a presente invenção descreve combinação sinérgica do derivado de piperazina propanol (I) com micafungina (derivado equinocandina), deste modo superando as limitações das combinações disponíveis e demonstrando a atividade inventiva deste documento.

[0017] Os documentos US20110136665 (Ternary Fungicidal Mixtures), WO2017116936 (Synergistic Fungicidal Mixtures for Fungal Control of Rice Blast) e BR200619488-5 (Combinações de Substâncias Ativas Fungicidas) descrevem combinações de agentes antifúngicos para uso agrário, não contemplam combinações para tratamento de infecções fúngicas em humanos e os compostos não possuem similaridade estrutural com os compostos da presente invenção.

[0018] O documento WO2017173278 (Combinational Uses of Nitroxoline and its Analogues with Chemotherapeis and Immunotherapies in the Treatment of Cancers)

descreve combinações com derivados de 8-hidroxiquinolina, porém não contemplam combinações para tratamento de infecções fúngicas.

[0019] O documento RU2674765 (Antifungal Composition of Eutectic Type (Options)) descreve combinações de agentes para tratamento de infecções fúngicas, dentre as reivindicações está a combinação de clotrimazol com nitroxolina. Clotrimazol é um agente antifúngico da classe dos azólicos presente em formulações tópicas, pois não é utilizado de forma sistêmicas. Deste modo, a combinação descrita é útil apenas para formulações tópicas, diferentemente das combinações propostas neste documento que possuem potencial de uso oral.

[0020] O documento US3651218 (Antifungal Compositions) descreve combinação de nistatina (antifúngico derivado poliênico) e 8-hidroxiquinolina somente para uso em formulações tópicas.

[0021] Os documentos US20180325919 (Antifungal Agents Used In Combination), WO2010019203 (Antifungal Agents) e WO2010019204 (Antifungal Agents) descrevem combinações de derivados de enfumafungina (glicosídeo triterpeno natural produzido por fungos do gênero *Hormonema* sp.), identificado como inibidores de GS, com outros agentes antifúngicos para fungos filamentosos do gênero *Aspergillus*. Os derivados enfumafungina são produtos naturais e não possuem similaridade estrutural com os compostos da presente invenção. A presente invenção apresenta combinações sinérgicas para leveduras do gênero *Candida*, incluindo derivados de 8-hidroxiquinolina, grande diferencial da presente invenção, ambos não descritos pelos documentos acima.

[0022] O documento WO2009140215 (Method for Treating Drug-Resistant Bacterial and Other Infections With Clioquinol, Phanquinone, and Related Compounds) descreve combinações de agentes quelantes de metais, incluindo derivados de 8-hidroxiquinolina, com agentes antimicrobianos. Entretanto, não contempla o derivado de piperazina propanol (I), principal composto responsável pelos achados da presente invenção. Além disso, apresenta exemplos de combinações sinérgicas apenas para espécies de bactérias (micro-organismos procariontes), não sendo possível inferir sinergismo para fungos (micro-organismos eucariontes). É relatado efeito sinérgico para *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella* KPC-3 e *Staphylococcus aureus* com valores de FICI (Índice da Concentração Inibitória Fracionária) variando de 0,5-1,13, 1,03-1,5 e 0,5-0,75, respectivamente. De acordo com diretrizes mais conservadoras para avaliação dos valores de FICI em métodos de *checkerboard*, somente valores

menores ou iguais a 0,5 são interpretados como sinergismo (ODDS, 2003). Deste modo, a presente invenção supera as limitações observadas descrevendo combinações sinérgicas com valores de FICI < 0,5, inclusive para combinação do derivado de piperazina propanol (I) com derivado de 8-hidroxiquinolina.

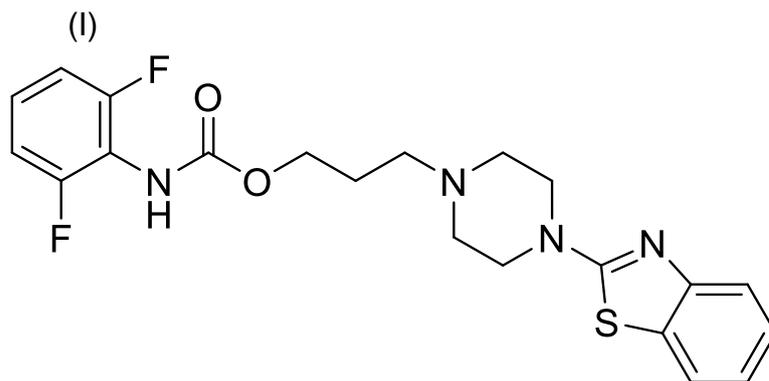
[0023] Os documentos acima descrevem combinações de compostos/fármacos incluindo derivados de 8-hidroxiquinolinas e inibidores de GS, entretanto não há relatados ou indicativos no estado da arte de combinações sinérgicas do derivado de piperazina propanol (I) com compostos/fármacos antifúngicos descritos na presente invenção.

Sumário da Invenção

[0024] A presente invenção refere-se a utilização de combinações farmacêuticas do composto antifúngico derivado de piperazina propanol (I) com outros agentes antifúngicos para tratamento e prevenção de infecções causadas por um ou mais dos vários patógenos incluindo, mas não se limitando, a espécies de *Candida*, *Aspergillus*, *Fusarium*, *Trichophyton* e *Microsporum*. Deste modo, foi identificada ação aditiva/sinérgica do composto derivado de piperazina propanol (I) com outros agentes antifúngicos. A associação dos compostos reduziu de 4-32 vezes as concentrações mínimas antifúngicas, de cada composto, chegando a concentrações na faixa de μM baixa. A presente invenção difere sobre as necessidades descritas, visto que o composto derivado de piperazina propanol (I) é ativo contra espécies de *Candida*, incluindo cepas resistentes aos derivados azólicos, e seu uso em combinação supera as limitações de outros agentes antifúngicos e suas combinações. Outra vantagem da presente invenção, em relação aos medicamentos utilizados em combinação na clínica, é o baixo custo de obtenção do derivado de piperazina propanol (I).

[0025] A presente invenção fornece combinações farmacêuticas compreendendo:

[0026] (a) Primeiro antifúngico da seguinte fórmula química (I) ou sais farmacêuticamente aceitáveis, solvatos e/ou formas hidratadas do mesmo:



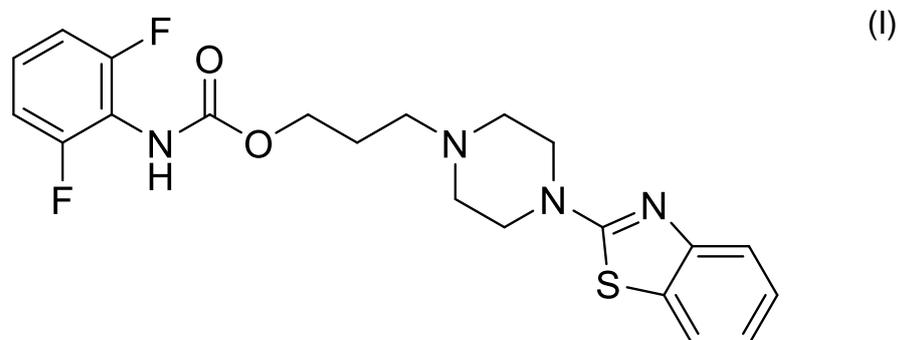
[0027] (b) Segundo agente antifúngico, ativo contra fungos selecionado das seguintes classes incluindo, mas não se limitando, a 8-hidroxiquinolinas, azólicos, poliênicos, equinocandinas e alilaminas.

[0028] A presente invenção fornece combinações do composto antifúngico (I) com outros agentes antifúngicos para tratamento e prevenção de infecções.

Descrição detalhada da invenção

[0029] A presente invenção fornece combinações farmacêuticas, compreendendo:

[0030] (a) Primeiro antifúngico da seguinte fórmula química (I) ou sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos e/ou formas hidratadas do mesmo:



[0031] (b) Segundo agente antifúngico, ativo contra fungos incluindo, mas não se limitando, a clioquinol, nitroxolina, 8-hidroxiquinolina, fluconazol, voriconazol, posaconazol, itraconazol, isavuconazol, cetoconazol, miconazol, clotrimazol, fenticonazol, anfotericina B, nistatina, caspofungina, micafungina, anidulafungina ou terbinafina.

[0032] A presente invenção fornece combinações do composto antifúngico (I) com outros agentes antifúngicos para tratamento e prevenção de infecções causadas por leveduras e fungos filamentosos tal como, bolores e dermatófitos incluindo, mas não

se limitando, a espécies de *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Fusarium*, *Pneumocystis*, *Rhizopus*, *Trichophyton* e *Microsporium*.

[0033] Outras modalidades da presente invenção incluem:

[0034] (aa) Combinações de uma composição contendo o composto antifúngico derivado de piperazina propanol (I), ou sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo, com um transportador, adjuvante ou veículo e um segundo agente terapêutico.

[0035] (bb) O item (aa) combinados com excipientes farmacologicamente aceitáveis. As composições podem ser líquidas, sólidas ou semissólidas.

[0036] (cc) O item (aa) onde o primeiro agente é administrado sequenciado ou concomitante com o segundo agente terapêutico.

[0037] (dd) O item (aa) onde os agentes são administrados de forma intramuscular, intravenosa, subcutânea, tópica, retal, intravaginal, oftálmica, nasal, oral, inalatória ou por dispositivos que possam ser implantados ou injetados.

[0038] (ee) O item (aa) é útil para o tratamento e prevenção de uma ou mais de uma variedade de infecções fúngicas superficiais, cutâneas, subcutâneas e sistêmicas.

[0039] A presente invenção inclui em seu escopo a utilização de pró-fármaco do derivado de piperazina propanol (I). Os pró-fármacos ou pró-drogas serão derivados funcionais do composto que serão convertidos *in vivo* no composto requerido.

[0040] Composto antifúngico derivado de piperazina propanol (I), ou sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos e/ou formas hidratadas do mesmo, pode ser administrado (por exemplo, pela via oral ou via intravenosa) na dose de 0,001 a 1000 mg/kg (dose única ou dividida) de peso corporal de mamífero (por exemplo, humano) por dia. Para qualquer paciente em particular, a dosagem específica e a frequência da administração podem variar dependendo de muitos fatores, incluindo a atividade do composto, estabilidade metabólica, idade, peso corporal, sexo, modo e tempo de administração, combinação de medicamentos e as condições específicas do hospedeiro.

[0041] Segundo agente antifúngico, ativo contra fungos selecionado das seguintes classes incluindo, mas não se limitando, a 8-hidroxiquinolinas, azólicos, poliênicos, equinocandinas e alilaminas, pode ser administrado (por exemplo, por via oral ou via intravenosa) nas doses de 0,001 a 1000 mg/kg (dose única ou dividida) de peso corporal de mamífero (por exemplo, humano) por dia.

[0042] "Sais farmacologicamente aceitáveis" refere-se a substâncias iônicas resultante da modificação de uma substância parente não iônica fornecendo os sais

ácidos ou básicos correspondentes, bem como conjugação com aminoácidos. Os sais farmacologicamente aceitáveis compreendem sais de ácidos orgânicos ou minerais com resíduos básicos como aminas; sais de bases orgânicas ou alcalinas com resíduos ácidos como os ácidos carboxílicos; sais não-tóxicos convencionais - que compreendem os derivados de ácidos inorgânicos como cloridratos, bromidratos, iodidratos, sulfatos, sulfamatos, fosforatos e nitratos, não limitantes, ou os derivados de ácidos orgânicos como acetatos, 2-acetoxibenzoatos, ascorbatos, benzenosulfonatos, benzoatos, citratos, etanossulfonatos, etano dissulfonatos, formatos, fumaratos, gentisinatos, glicaronatos, gliconatos, glutamatos, glicolatos, hidroximaleatos, isotionatos, isonicotinatos, lactatos, maleatos, malatos, mesilatos, oxalatos, pamoatos, pantotenatos, fenilacetatos, propionatos, salicilatos, sulfanilatos, toluenosulfonatos, estearatos, succinatos, tartaratos e bitartaratos, não limitantes - bem como sais de amônio quaternário.

[0043] “Solvato” refere-se a um complexo de estequiometria variável formado por um soluto, nesta invenção, composto da fórmula (I) e um solvente. Tais solventes, incluindo, mas não se limitando, a água, metanol, etanol ou ácido acético, não devem interferir com a atividade biológica do soluto.

[0044] “Formas hidratadas” refere-se a um complexo de estequiometria variável formado por um soluto, nesta invenção, composto da fórmula (I) e um solvente. Tais solventes, incluindo, mas não se limitando, a água, metanol, etanol ou ácido acético, não devem interferir com a atividade biológica do soluto.

[0045] As formas líquidas podem se apresentar como solução, xarope, elixir, suspensão, emulsão, tintura, enema ou esmalte. Como excipientes farmacologicamente aceitáveis, podem ser utilizados Petição 870170047487, de 06/07/2017, pág. 15/337/13 solubilizantes e tensoativos, tais como glicerina, propilenoglicol e sacarose.

[0046] Já as formas semissólidas podem se apresentar como géis, pomadas, cremes, emulsões ou pastas. Exemplos de excipientes farmacologicamente aceitáveis para composições farmacêuticas semissólidas incluem, mas não se limitam, a metilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxiethylcelulose, carboximetilcelulose, polímeros derivados do ácido acrílico e metacrílico, polietilenoglicóis, vaselina sólida, parafina sólida, lanolina, óleos vegetais, óleo mineral, álcool cetílico, álcool esterílico, álcool cetosteárico, monoestearato de glicerila, cera de ésteres cetílicos, cera autoemulsificante não iônica e aniônica, laurilsulfato de sódio, EDTA dissódico,

solução conservante de parabenos, água destilada, cetilestearilsulfato de sódio, glicerina, oleato de decila e cloreto de benzalcônio.

[0047] Por fim, as formas sólidas podem se apresentar como cápsulas, comprimidos, drágeas ou pastilhas. Exemplos de excipientes farmacêuticamente aceitáveis para composições farmacêuticas sólidas incluem, mas não se limitam, a aglutinantes, desintegrantes, diluentes, lubrificantes, tensoativos, como celulose, lactose, amido, manitol, estearato de magnésio, talco, dióxido de silício coloidal, óxido de magnésio e caulim.

Exemplos

[0048] Os exemplos a seguir servem para ilustrar a invenção e não são construídos para limitar o escopo da invenção.

Teste de combinação

[0049] As interações entre os diferentes agentes antifúngicos normalmente são descritas como sinérgicas, aditivas, indiferentes ou antagonistas. Se as interações não levam a alterações significativas na inibição do crescimento fúngico essas são consideradas indiferentes. Quando é observado uma maior interação comparado com a indiferente, sinergismo/aditismo é considerado. Porém quando as interações são menores que a indiferente, antagonismo é considerado.

[0050] O composto piperazina propanol (I) foi combinado com outros agentes antifúngicos para avaliação da interação em espécies de *Candida*, agente responsável por grande maioria das infecções fúngicas em humanos. Foi utilizado o método de *checkerboard*, onde diluições seriadas dos agentes antifúngicos são realizadas, conforme seus valores de CIM, e combinadas.

[0051] O método de *checkerboard* determina a inibição do crescimento celular fúngico na presença de diferentes combinações dos agentes antifúngicos. O ensaio é realizado em microplaca de 96-poços, em cada coluna e linha é realizada diluições seriadas do composto A e do composto B, respectivamente, variando a concentração de acordo com os seus valores de CIM. Em cada poço da placa, que contém uma combinação única dos dois agentes, o inóculo fúngico é introduzido, incubado e avaliado 48 horas após a incubação. A interpretação dos dados obtidos com o método de *checkerboard* são determinadas pelos valores de CIM dos agentes isolados e em combinação, determinando o Índice da Concentração Inibitória Fracionária (FICI), pela seguinte equação (1):

Equação (1)

$$FICI = \left(\frac{\text{CIM do composto A em combinação}}{\text{CIM do composto A}} \right) + \left(\frac{\text{CIM do composto B em combinação}}{\text{CIM do composto B}} \right)$$

[0052] Valores de FICI menores ou iguais a 0,5 são interpretados como sinergismo, valores maiores que 4,0 como antagonismo e valores entre 1,0 e 4,0 como indiferentes (ODDS, 2003). Os valores de FICI considerados limítrofe, maiores que 0,5 e menores que 1,0, são interpretados como aditismo (ARIKAN *et al.*, 2002).

Materiais e métodos

[0053] Os agentes antifúngicos clioquinol, voriconazol, anfotericina B, micafungina e terbinafina foram obtidos de distribuidores comerciais.

[0054] Nitroxolina [5-nitro-8-hidroxiquinolina] foi preparado conforme descrito previamente por Mazumder e colaboradores e caracterizado por infravermelho (IV) e ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C (MAZUMDER *et al.*, 2004). IV ν (cm^{-1}): 3111, 3064, 2747, 1600, 1551, 1503, 1444, 1283, 1193, 1150, 867, 815, 792, 739, 721 e 633. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,20 (dd, 1H, J = 1,5, 8,9 Hz), 9,02 (dd, 1H, J = 1,5, 4,3 Hz), 8,54 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,92 (dd, 1H, J = 4,3, 8,9 Hz), 7,21 (d, 1H, J = 8,8 Hz). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 159,4, 148,3, 135,3, 135,1, 134,8, 129,6, 125,4, 122,8 e 110,8.

[0055] O composto derivado de piperazina propanol (I) [(2,6-difluor-fenil)-ácido carbâmico 3-(4-benzotiazol-2-il-piperazina-1-il)-propil ester] foi obtido sinteticamente com estratégia adaptada da descrita por Kondoh e colaboradores e caracterizado por IV e RMN de ^1H e ^{13}C (KONDOH *et al.*, 2005). IV ν (cm^{-1}): 3286, 3132, 2832, 1731, 1537, 1470, 1453, 1442, 1291, 1241, 999, 786 e 752. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,15 (s, 1H), 7,77 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,38 – 7,26 (m, 2H), 7,19 – 7,12 (m, 2H), 7,09 – 7,06 (m, 1H), 4,12 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,56 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 2,51 – 2,49 (m, 4H), 2,42 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,80 (qt, J = 6,8 Hz, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 168,1, 159,3 (d, J = 5,1 Hz), 156,8 (d, J = 5,1 Hz), 154,2, 152,5, 130,4, 127,9 (t, J = 9,9 Hz), 126,0, 121,3, 121,2, 118,6, 114,8 (t, J = 16,2 Hz), 111,9 (d, J = 5,3 Hz), 63,4, 54,1, 52,0, 48,0 e 25,9.

[0056] Foram utilizadas 4 espécies de *Candida* para realização dos testes.

[0057] *Candida albicans* - isolado clínico CAMS2

[0058] *Candida parapsilosis* - isolado clínico RL27m, resistente a fluconazol

[0059] *Candida tropicalis* - ATCC 750

[0060] *Candida glabrata* - isolado clínico RL49

[0061] *C. tropicalis* - ATCC 750 foi obtida pela *American Type Culture Collection*. *C. glabrata* - RL49 isolado de hemocultura. *C. albicans* - CAMS2 e *C. parapsilosis* - RL27m isolados de urina.

[0062] As seguintes combinações foram testadas:

[0063] Derivado de piperazina propanol (I) + Clioquinol

[0064] Derivado de piperazina propanol (I) + Nitroxolina

[0065] Derivado de piperazina propanol (I) + Voriconazol

[0066] Derivado de piperazina propanol (I) + Anfotericina B

[0067] Derivado de piperazina propanol (I) + Micafungina

[0068] Derivado de piperazina propanol (I) + Terbinafina

[0069] Inicialmente as substâncias foram submetidas a avaliação da atividade antifúngica. As Concentrações Inibitórias Mínimas (CIM) foram determinadas pela técnica de microdiluição em caldo de acordo com o documento da CLSI M27-A3 (CLSI, 2008). Os resultados foram expressos como CIM em µg/mL. As CIM foram reavaliadas junto com os experimentos de *checkerboard* para reduzir erros experimentais.

[0070] Cada composto foi diluído em DMSO em concentração 200 vezes maior que a concentração desejada e utilizada como solução estoque para as posteriores diluições. As soluções estoques de cada composto foram utilizadas para obter as 7 diluições seriadas na razão de 2 vezes em DMSO. Essas por sua vez foram diluídas em meio RPMI-1640 na concentração 4 vezes maior que a desejada, de forma que a concentração de DMSO não exceda 10% do volume final na microplaca de 96-poços.

[0071] Os testes de combinação dos compostos foram realizados pelo método de *checkerboard* que consiste na realização de diluições seriadas dos compostos, na razão de 2 vezes conforme seus valores de CIM. Foram utilizadas 7 concentrações de cada agente antifúngico: CIM/8, CIM/4, CIM/2, CIM, CIMx2, CIMx4, CIMx8. Em microplaca de 96-poços as concentrações foram cruzadas de modo que as 7 diferentes concentrações do composto A sejam combinadas com as 7 diferentes concentrações do composto B, formando assim 49 diferentes combinações dos compostos em avaliação. Após a adição de 50 µL das soluções de cada concentração, de cada um dos compostos a serem avaliados, 100 µL do inóculo do micro-organismo

são adicionados, incubado a 35 °C por 48h e assim avaliados por inspeção visual da inibição do crescimento. Todos os testes de combinações foram realizados em triplicata (JOHNSON *et al.*, 2004; LANA *et al.*, 2018).

Resultados

[0072] A Tabela 1 apresenta os resultados da combinação do derivado de piperazina propanol (I) com clioquinol (representante da classe das 8-hidroxiquinolinas) para *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* e *C. glabrata*. Os valores de CIM para os compostos isolados e em combinação são expressos em µg/mL. O valor de FICI demonstra sinergismo para *C. albicans*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*. O isolado de *C. glabrata* apresentou valor de FICI de 0,625 próximo ao valor de corte para sinergismo, sendo assim interpretado como aditismo, visto que a combinação foi capaz de reduzir os valores de CIM em 8 vezes para o clioquinol e 2 vezes para derivado de piperazina propanol (I).

[0073] A Tabela 2 apresenta os resultados da combinação do derivado de piperazina propanol (I) com nitroxolina (representante da classe das 8-hidroxiquinolinas). A combinação apresentou valores de FICI interpretados como aditismo para todas as cepas testadas.

[0074] A Tabela 3 apresenta os resultados da combinação do derivado de piperazina propanol (I) com anfotericina B (representante da classe dos poliênicos), demonstrando sinergismo em duas das quatro espécies testadas.

[0075] A Tabela 4 apresenta os resultados da combinação do derivado de piperazina propanol (I) com voriconazol (representante da classe dos azólicos), demonstrando sinergismo para as quatro cepas testadas.

[0076] A Tabela 5 apresenta os resultados da combinação do derivado de piperazina propanol (I) com micafungina (representante da classe dos equinocandinas), demonstrando sinergismo para as três das quatro cepas testadas.

[0077] A Tabela 6 apresenta os resultados da combinação do derivado de piperazina propanol (I) com terbinafina (representante da classe dos alilaminas), demonstrando sinergismo para *C. albicans* e *C. parapsilosis*, aditismo para *C. tropicalis* e indiferente para *C. glabrata*.

Tabela 1 - Valores de CIM dos compostos isolados e em combinação para clioquinol e derivado de piperazina propanol (I) em espécies de *Candida*. ^aIsolado clínico. ^bIsolado clínico resistente a fluconazol. ^cATCC750.

Organismo	CIM (µg/mL)				FICI	Interpretação
	Clioquinol isolado	Clioquinol em combinação	(I) isolado	(I) em combinação		
<i>C. albicans</i> ^a	2	0,25	1	0,25	0,375	Sinérgica
<i>C. parapsilosis</i> ^b	2	0,5	1	0,125	0,375	Sinérgica
<i>C. tropicalis</i> ^c	2	0,125	2	0,5	0,313	Sinérgica
<i>C. glabrata</i> ^a	1	0,125	1	0,5	0,625	Aditiva

Tabela 2 - Valores de CIM dos compostos isolados e em combinação para nitroxolina e derivado de piperazina propanol (I) em espécies de *Candida*. ^aIsolado clínico. ^bIsolado clínico resistente a fluconazol. ^cATCC750.

Organismo	CIM (µg/mL)				FICI	Interpretação
	Nitroxolina isolado	Nitroxolina em combinação	(I) isolado	(I) em combinação		
<i>C. albicans</i> ^a	1	0,5	1	0,0625	0,563	Aditiva
<i>C. parapsilosis</i> ^b	4	2	1	0,125	0,625	Aditiva
<i>C. tropicalis</i> ^c	2	1	2	0,5	0,750	Aditiva
<i>C. glabrata</i> ^a	2	1	1	0,25	0,750	Aditiva

Tabela 3 - Valores de CIM dos compostos isolados e em combinação para anfotericina B e derivado de piperazina propanol (I) em espécies de *Candida*. ^aIsolado clínico. ^bIsolado clínico resistente a fluconazol. ^cATCC750.

Organismo	CIM (µg/mL)				FICI	Interpretação
	Anfotericina B isolado	Anfotericina B em combinação	(I) isolado	(I) em combinação		
<i>C. albicans</i> ^a	0,5	0,0625	1	0,25	0,375	Sinérgica
<i>C. parapsilosis</i> ^b	0,5	0,0625	1	0,5	0,625	Aditiva
<i>C. tropicalis</i> ^c	0,5	0,25	2	0,125	0,563	Aditiva
<i>C. glabrata</i> ^a	0,5	0,0625	1	0,25	0,375	Sinérgica

Tabela 4 - Valores de CIM dos compostos isolados e em combinação para voriconazol e derivado de piperazina propanol (I) em espécies de *Candida*. ^aIsolado clínico. ^bIsolado clínico resistente a fluconazol. ^cATCC750.

Organismo	CIM (µg/mL)				FICI	Interpretação
	Voriconazol isolado	Voriconazol em combinação	(I) isolado	(I) em combinação		
<i>C. albicans</i> ^a	256	64	1	0,125	0,375	Sinérgica
<i>C. parapsilosis</i> ^b	1	0,25	1	0,125	0,375	Sinérgica
<i>C. tropicalis</i> ^c	1	0,125	2	0,25	0,250	Sinérgica
<i>C. glabrata</i> ^a	0,5	0,125	1	0,25	0,5	Sinérgica

Tabela 5 - Valores de CIM dos compostos isolados e em combinação para micafungina e derivado de piperazina propanol (I) em espécies de *Candida*. ^aIsolado clínico. ^bIsolado clínico resistente a fluconazol. ^cATCC750.

Organismo	CIM (µg/mL)				FICI	Interpretação
	Micafungina isolado	Micafungina em combinação	(I) isolado	(I) em combinação		
<i>C. albicans</i> ^a	0,0625	0,00391	1	0,25	0,313	Sinérgica
<i>C. parapsilosis</i> ^b	0,25	0,03125	1	0,5	0,625	Aditiva
<i>C. tropicalis</i> ^c	0,0625	0,01562	2	0,25	0,375	Sinérgica
<i>C. glabrata</i> ^a	0,0625	0,01562	1	0,25	0,5	Sinérgica

Tabela 6 - Valores de CIM dos compostos isolados e em combinação para terbinafina e derivado de piperazina propanol (I) em espécies de *Candida*. ^aIsolado clínico. ^bIsolado clínico resistente a fluconazol. ^cATCC750.

Organismo	CIM (µg/mL)				FICI	Interpretação
	Terbinafina isolado	Terbinafina em combinação	(I) isolado	(I) em combinação		
<i>C. albicans</i> ^a	512	128	1	0,0625	0,313	Sinérgica
<i>C. parapsilosis</i> ^b	1	0,25	1	0,125	0,375	Sinérgica
<i>C. tropicalis</i> ^c	512	16	2	1	0,531	Aditiva
<i>C. glabrata</i> ^a	256	8	1	1	1,031	Indiferente

Referências

- ALEXANDER, Barbara D. et al. Increasing echinocandin resistance in candida glabrata: Clinical failure correlates with presence of FKS mutations and elevated minimum inhibitory concentrations. **Clinical Infectious Diseases**, v. 56, n. 12, p. 1724–1732, 2013.
- ARIKAN, S. et al. In vitro synergy of caspofungin and amphotericin B against Aspergillus and Fusarium spp. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 46, n. 1, p. 245–247, 2002.
- BARCHIESI, Francesco; DI FRANCESCO, Luigi Falconi; SCALISE, Giorgio. In vitro activities of terbinafine in combination with fluconazole and itraconazole against isolates of Candida albicans with reduced susceptibility to azoles. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 41, n. 8, p. 1812–1814, 1997.
- BROWN, Gordon D. et al. Hidden killers: Human fungal infections. **Science Translational Medicine**, v. 4, n. 165, p. 1–10, 2012.
- BRÜGGEMANN, Roger J. M. et al. Clinical Relevance of the Pharmacokinetic Interactions of Azole Antifungal Drugs with Other Coadministered Agents. **Clinical Infectious Diseases**, v. 48, n. 10, p. 1441–1458, 2009.
- CAMPITELLI, Marco et al. Combination Antifungal Therapy: A Review of Current Data. **Journal of Clinical Medicine Research**, v. 9, n. 6, p. 451–456, 2017.
- CLSI. Reference Method for Broth Dilution - M27-A3. **Clinical and Laboratory Standards Institute**, v. 3, n. April, 2008. Disponível em: <https://clsi.org/media/1461/m27a.pdf>
- CORREIA, Marcelo Goulart et al. Análise de custo-efetividade da caspofungina no tratamento empírico da candidemia em pacientes em pós operatório de cirurgia cardíaca. **J Bras Econ Saúde**, v. 4, n. 2, p. 399–405, 2012.
- DENNING, David W. Echinocandin antifungal drugs. **Lancet**, v. 362, n. 9390, p. 1142–1151, 2003.
- DERESINSKI, Stanley C.; STEVENS, David A. Caspofungin. **Clinical Infectious Diseases**, v. 36, n. 11, p. 1445–1457, 2003.
- GHANNOUM, Mahmoud A.; ELEWSKI, Boni. Successful treatment of fluconazole-resistant oropharyngeal candidiasis by a combination of fluconazole and terbinafine. **Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology**, v. 6, n. 6, p. 921–923, 1999.
- GONZALEZ-LARA, María F.; OSTROSKY-ZEICHNER, Luis. Invasive Candidiasis. **Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 41, n. 1, p. 3–12, 2020.
- HEALEY, Kelley R. et al. Prevalent mutator genotype identified in fungal pathogen Candida glabrata promotes multi-drug resistance. **Nature Communications**, v. 7, p. 1–10, 2016.

HEYN, Kathrin et al. Effect of voriconazole combined with micafungin against *Candida*, *Aspergillus*, and *Scedosporium* spp. and *Fusarium solani*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 49, n. 12, p. 5157–5159, 2005.

JOHNSON, Melissa D. et al. Combination Antifungal Therapy. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 48, n. 3, p. 693–715, 2004.

KATHIRAVAN, Muthu K. et al. The biology and chemistry of antifungal agents: A review. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 20, n. 19, p. 5678–5698, 2012.

KATO, Hideaki et al. Mortality and risk factor analysis for *Candida* blood stream infection: A multicenter study. **Journal of Infection and Chemotherapy**, v. 25, n. 5, p. 341–345, 2019.

KIRAZ, Nuri et al. Synergistic activities of three triazoles with caspofungin against *Candida glabrata* isolates determined by time-kill, etest, and disk diffusion methods. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 54, n. 5, p. 2244–2247, 2010.

KONDOH, Osamu et al. Piperazine propanol derivative as a novel antifungal targeting 1,3- β -D-glucan synthase. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 28, n. 11, p. 2138–2141, 2005.

KOVITWANICHKANONT, Tom; CHONG, Alvin H. Superficial fungal infections. **The Royal Australian College of General Practitioners 2019**, v. 48, n. 10, p. 706–711, 2019.

LANA, Aline Jacobi Dalla et al. In vitro additive effect on griseofulvin and terbinafine combinations against multidrug-resistant dermatophytes. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 54, n. 2, 2018.

LATGÉ, Jean-Paul; CHAMILOS, Georgios. *Aspergillus fumigatus* and Aspergillosis in 2019. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 33, n. 1, p. 1–75, 2020.

LESTRADE, Pieter P. et al. Voriconazole Resistance and Mortality in Invasive Aspergillosis: A Multicenter Retrospective Cohort Study. **Clinical Infectious Diseases**, v. 68, n. 9, p. 1463–1471, 2019.

LEWIS, Russell E.; KONTOYIANNIS, Dimitrios P. Rationale for Combination Antifungal Therapy. **Pharmacotherapy**, v. 21, n. 8 Part 2, p. 149S-164S, 2001.

LIONAKIS, Michail S.; LEVITZ, Stuart M. Host Control of Fungal Infections: Lessons from Basic Studies and Human Cohorts. **Annual Review of Immunology**, v. 36, n. 1, p. 157–191, 2018.

MAZUMDER, Upal Kanti et al. Antineoplastic and antibacterial activity of some mononuclear Ru(II) complexes. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 2, p. 185–192, 2004.

MICELI, Marisa H.; LEE, Samuel A. Emerging moulds: Epidemiological trends and antifungal resistance. **Mycoses**, v. 54, n. 6, p. 666–678, 2011.

ODDS, F. C. Synergy, antagonism, and what the checkerboard puts between them. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 52, n. 1, p. 1–1, 2003.

OSTROSKY-ZEICHNER, Luis. Combination antifungal therapy: A critical review of the evidence. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 14, n. SUPPL. 4, p. 65–70, 2008.

PAPPAS, Peter G. et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases**, v. 62, n. 4, p. e1–e50, 2015.

PERFECT, John R. The antifungal pipeline: A reality check. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 16, n. 9, p. 603–616, 2017.

PFALLER, M. A. et al. Isavuconazole, micafungin, and 8 comparator antifungal agents' susceptibility profiles for common and uncommon opportunistic fungi collected in 2013: Temporal analysis of antifungal drug resistance using CLSI species-specific clinical breakpoints and prop. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 82, n. 4, p. 303–313, 2015.

REVIE, Nicole M. et al. Antifungal drug resistance: evolution, mechanisms and impact. **Current Opinion in Microbiology**, v. 45, n. Figure 2, p. 70–76, 2018.

SLAVIN, M. A. et al. Guidelines for the use of antifungal agents in the treatment of invasive *Candida* and mould infections. **Internal Medicine Journal**, v. 34, n. 4, p. 192–200, 2004.

TING, Pauline; WALKER, Scott. New Agents to Treat Life-Threatening Fungal Infections. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 8, n. 7, p. 592–602, 2008.

VALLABHANENI, Snigdha et al. The Global Burden of Fungal Diseases. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 30, n. 1, p. 1–11, 2016.

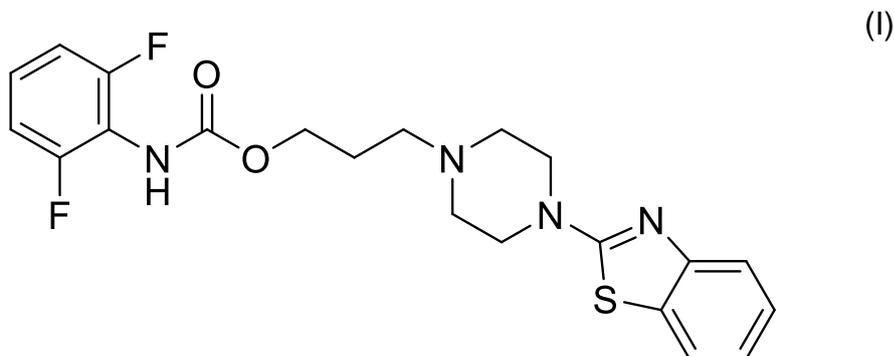
WARNOCK, David W. Fungal diseases: An evolving public health challenge. **Medical Mycology**, v. 44, n. 8, p. 697–705, 2006.

WIND, Mathias et al. Investigation of the species-dependent in vitro metabolism of BAL30630 by stable isotope labeling and isotope exchange experiments analyzed by capillary liquid chromatography coupled to mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1216, n. 18, p. 3946–3953, 2009.

Reivindicações

1. Combinação farmacêutica, **caracterizada por** compreender:

(a) Primeiro antifúngico da seguinte fórmula química (I), ou sais farmacêuticamente aceitáveis, solvatos e/ou formas hidratadas do mesmo:



(b) Segundo antifúngico, ativo contra fungos selecionado das seguintes classes 8-hidroxiquinolinas, azólicos, poliênicos, equinocandinas e alilaminas.

2. Combinação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada por** o segundo antifúngico compreender clioquinol, nitroxolina, 8-hidroxiquinolina, fluconazol, voriconazol, posaconazol, itraconazol, isavuconazol, cetoconazol, miconazol, clotrimazol, anfotericina B, nistatina, caspofungina, micafungina, anidulafungina ou terbinafina.

3. Uso das combinações farmacêuticas, de acordo com as reivindicações 1 e 2, **caracterizado por** ser para preparar um medicamento para o tratamento de infecções micóticas.

4. Uso das combinações farmacêuticas, de acordo com as reivindicações 1 e 2, **caracterizado por** ser para preparar um medicamento para a prevenção/profilaxia de infecções micóticas.

5. Uso das combinações farmacêuticas, de acordo com as reivindicações 3 e 4, **caracterizado por** ser para preparar um medicamento para infecção micótica causada por um fungo selecionado de *Candida*.

6. Uso das combinações farmacêuticas, de acordo com as reivindicações 3 e 4, **caracterizado por** ser para preparar um medicamento para infecção micótica causada por um fungo selecionado de *Absidia*, *Alternaria*, *Apophysomyces*, *Aspergillus*, *Bjerkandera*, *Blastomyces*, *Coccidioides*, *Cryptococcus*, *Cunninghamella*,

Epidermophyton, Exophiala, Fusarium, Histoplasma, Malassezia, Microsporum, Mucor, Paecilomyces, Paracoccidioides, Penicillium, Phialophora, Pichia, Pityrosporum, Pneumocystis, Pseudallescheria, Ramichloridium, Rhizomucor, Rhizopus, Rhodotorula, Saccharomyces, Saksenaea, Scedosporium, Scopulariopsis, Sporothrix, Trichoderma, Trichophyton, Trichosporon e Wangiella.

7. Composição farmacêutica, **caracterizada por** compreender as combinações farmacêuticas, de acordo com as reivindicações 1 e 2, e, ao menos, um excipiente farmacêuticamente aceitável.

8. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizada por** ser apresentada nas formas líquida, semissólida ou sólida.

9. Composição farmacêutica, de acordo com as reivindicações 7 e 8, **caracterizado pelo fato** que o primeiro antifúngico e o segundo antifúngico, de acordo com a reivindicação 1 e 2, são administrados separadamente, simultaneamente ou sequencialmente.

10. Uso das composições farmacêuticas, de acordo com as reivindicações 7 a 9, **caracterizado por** ser para preparar um medicamento, especialmente antifúngicos.

11. Uso das composições farmacêuticas, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado por** ser para preparar um medicamento para ser utilizado de forma intramuscular, intravenosa, subcutânea, tópica, retal, intravaginal, oftálmica, nasal, oral, inalatória ou por dispositivos que possam ser implantados ou injetados.

Resumo

COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS COMPREENDENDO COMBINAÇÕES DO COMPOSTO ANTIFÚNGICO DERIVADO DE PIPERAZINA PROPANOL E FÁRMACOS ANTIFÚNGICOS E USOS DAS MESMAS

A presente invenção refere-se a utilização de combinações farmacêuticas do composto antifúngico derivado de piperazina propanol (I), inibidor de $\beta(1,3)$ -D-glucana sintase, com um segundo agente antifúngico incluindo, mas não se limitando, a clioquinol, nitroxolina, voriconazol, anfotericina B, micafungina ou terbinafina, para tratamento e prevenção de infecções fúngicas causadas por um ou mais dos vários patógenos incluindo, mas não se limitando, a espécies de *Candida*, *Aspergillus*, *Fusarium*, *Trichophyton* e *Microsporum*, bem como composições farmacêuticas contendo as combinações. Foi identificada ação aditiva/sinérgica para combinações do composto antifúngico da fórmula (I) com outros agentes antifúngicos. As associações dos compostos reduziram de 4-32 vezes as concentrações mínimas antifúngicas, de cada composto, chegando a concentrações na faixa de μM baixa. A presente invenção situa-se no campo do tratamento e prevenção de infecções com o uso de combinações de agentes, mais especificamente no que se refere as combinações de antifúngicos para tratamento de infecções causadas por fungos.