

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS

A B O G A D O S

Carrera 11A No. 94-76 Of. 305 - P.O. Box 94948, Bogotá, Colombia, S.A.
Tels.: (371) 6162051 - 6162061 - 6161859 - 6161869
Fax: (371) 6161889

2474/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 02062117 00000003

Folios: 120

Fecha (ADM): 2002-09-24 16:11:00

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLEMEN

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re: Expediente No. 02.062.117
Solicitud de Patente a nombre de
NOVARTIS AG

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en Bogotá, en la Carrera 11 A No. 94-76 Of. 305, obrando como apoderada de la sociedad NOVARTIS AG, solicitante de la patente de la referencia, anexo al presente memorial los siguientes documentos:

1. Copia certificada de la solicitud de Patente Número 0117760.9 presentada en Gran Bretaña el 20 de julio de 2001, con la debida traducción de lo pertinente, incluyendo el capítulo reivindicatorio.
2. Copia certificada de la solicitud de Patente Número 0128993.3 presentada en Gran Bretaña el 4 de diciembre de 2001, con la debida traducción de lo pertinente, incluyendo el capítulo reivindicatorio.
3. Copia certificada de la solicitud de Patente Número 0212209.1 presentada en Gran Bretaña el 27 de mayo de 2002, con la debida traducción de lo pertinente, incluyendo el capítulo reivindicatorio.

A este mismo respecto, debe tenerse en cuenta que en la primera página de las copias certificadas en mención, la Oficina de Patentes correspondiente certificó la fecha de presentación de esas solicitudes, cumpliéndose de esta forma todos y cada uno de los requisitos establecidos en el inciso segundo del artículo 10 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Señor Superintendente,


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C.39.779.452 de usaquén
T.P. 68228
Cód. 5376

715 77



INVESTOR IN PEOPLE

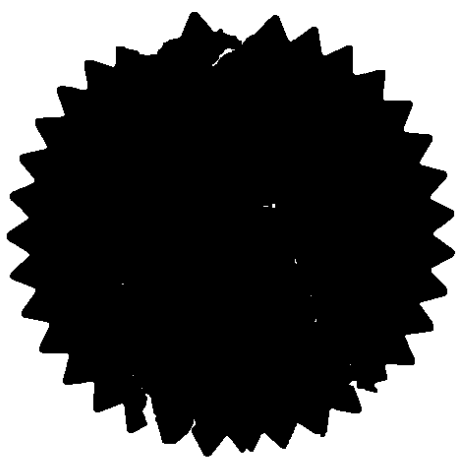
The Patent Office
Concept House
Cardiff Road
Newport
South Wales
NP10 8QQ

I, the undersigned, being an officer duly authorised in accordance with Section 74(1) and (4) of the Deregulation & Contracting Out Act 1994, to sign and issue certificates on behalf of the Comptroller-General, hereby certify that annexed hereto is a true copy of the documents as originally filed in connection with the patent application identified therein.

In accordance with the Patents (Companies Re-registration) Rules 1982, if a company named in this certificate and any accompanying documents has re-registered under the Companies Act 1980 with the same name as that with which it was registered immediately before re-registration save for the substitution as, or inclusion as, the last part of the name of the words "public limited company" or their equivalents in Welsh, references to the name of the company in this certificate and any accompanying documents shall be treated as references to the name with which it is so re-registered.

In accordance with the rules, the words "public limited company" may be replaced by p.l.c., plc, P.L.C. or PLC.

Re-registration under the Companies Act does not constitute a new legal entity but merely subjects the company to certain additional company law rules.



Signed

R. Mahoney

Dated

08 JUL 2002

Patents Form 1/77

Patents Act 1977
(Rule 16)The
Patent
Office

1/77

Request for grant of a patent

(See the notes on the back of this form. You can also get an explanatory leaflet from the Patent Office to help you fill in this form)

The Patent Office

Cardiff Road

Newport

Gwent NP10 8QQ

1.	Your reference	4-32505P1	28MAY02 E721847-1 000524	
2.	Patent application number (The Patent Office will fill in this part)	0212209.1	POL/7700 0.00-0212209.1 27 MAY 2002	
3.	Full name, address and postcode of the or of each applicant (underline all surnames)	NOVARTIS AG LICHTSTRASSE 35 4056 BASEL SWITZERLAND		
	Patent ADP number (if you know it)			
	If the applicant is a corporate body, give the country/state of its incorporation	SWITZERLAND	7) 25487004	
4.	Title of invention	Organic compounds		
5.	Name of your agent (if you have one)	B.A. YORKE & CO.		
	"Address for service" in the United Kingdom to which all correspondence should be sent (including the postcode)	CHARTERED PATENT AGENTS COOMB HOUSE, 7 ST. JOHN'S ROAD ISLEWORTH MIDDLESEX TW7 6NH		
	Patents ADP number (if you know it)	1800001	✓	
6.	If you are declaring priority from one or more earlier patent applications, give the country and the date of filing of the or of each of these earlier applications and (if you know it) the or each application number	Country	Priority application number (if you know it)	Date of filing (day/month/year)
7.	If this application is divided or otherwise derived from an earlier UK application, give the number and the filing date of the earlier application	Number of earlier application	Date of filing (day/month/year)	
8.	Is a statement of inventorship and of right to grant of a patent required in support of this request? (Answer 'Yes' if:	Yes		
	a) any applicant named in part 3 is not an inventor, or			
	b) there is an inventor who is not named as an applicant, or			
	c) any named applicant is a corporate body.			
	(see note (d))			

Patents Form 1/77

Patents Form 1/77

9. Enter the number of sheets for any of the following items you are filing with this form. Do not count copies of the same document

Continuation sheets of this form

Description	10
Claim(s)	1
Abstract	1
Drawing(s)	

10. If you are also filing any of the following, state how many against each item.

Priority documents

Translations of priority documents

Statement of inventorship and right to grant of a patent (Patents Form 7/77)

Request for preliminary examination and search (Patents Form 9/77) ONE

Request for substantive examination (Patents Form 10/77)

Any other documents (please specify)

11. I/We request the grant of a patent on the basis of this application

Signature

Date

B.A. Yorke & Co.

B.A. Yorke & Co.

27 May 2002

12. Name and daytime telephone number of person to contact in the United Kingdom Mrs. E. Cheetham
020 8560 6847

Warning

After an application for a patent has been filed, the Comptroller of the Patent Office will consider whether publication or communication of the invention should be prohibited or restricted under Section 22 of the Patents Act 1977. You will be informed if it is necessary to prohibit or restrict your invention in this way. Furthermore, if you live in the United Kingdom, Section 23 of the Patents Act 1977 stops you from applying for a patent abroad without first getting written permission from the Patent Office unless an application has been filed at least 6 weeks beforehand in the United Kingdom for a patent for the same invention and either no direction prohibiting publication or communication has been given, or any such direction has been revoked.

Notes

- If you need help to fill in this form or you have any questions, please contact the Patent Office on 0645 500505.
- Write your answers in capital letters using black ink or you may type them.
- If there is not enough space for all the relevant details on any part of this form, please continue on a separate sheet of paper and write "see continuation sheet" in the relevant part(s). Any continuation sheet should be attached to this form.
- Once you have filled in the form you must remember to sign and date it.
- For details of the fee and ways to pay please contact the Patent Office.

Organic compounds

This invention relates to a novel method for administration of terbinafine, particularly oral administration, corresponding terbinafine pharmaceutical compositions, and the use of such compositions.

Terbinafine is an orally effective anti-fungal agent, available under the registered trademark Lamisil. It is effective in a wide range of fungal infections. Terbinafine is particularly useful against dermatophytes, contagious fungi that invade dead tissues of the skin or its appendages such as stratum corneum, nails, and hair. Such a nail fungus makes its home in the nail bed, shielded by the hard outer nail. Thus once the infection is established under the nail, the nail itself provides the fungus with a protected environment that allows it to grow. The effects of these fungi on the nails may be unsightly, seriously complicate foot-care, have a deleterious impact on patients' overall quality of life and well-being and impair the patients' ability to work. If left untreated, the fungi can deform toe-nails permanently and lead to pain on walking. Additionally the fungi can lead to fissures in the skin encouraging bacterial infections. Serious complications as a result of these infections may occur in people suffering from diabetes such as diabetic foot syndrome including primary disease-related complications, e.g. gangrene that, ultimately, can be life-threatening or require amputations. Other high-risk patient sub-groups include patients infected with human immunodeficiency virus (HIV), patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), and patients with other types of immunosuppression (e.g. transplant recipients and patients on long-term corticosteroid therapy). There is an increased prevalence of onychomycosis in the elderly (up to 30 % by age 60). Microsporum, Trichophyton such as Trichophyton rubrum, or Trichophyton mentagrophytes and Epidermophyton such as Epidermophyton floccosum are those microorganisms commonly involved. These infections are conveniently discussed according to the sites of the body involved. Diagnosis is confirmed by demonstrating the pathogenic fungus in scrapings of the lesions, either by microscopic examination or by culture.

-2-

Across medical disciplines, onychomycosis is well recognized as being arduous both to diagnose and to manage, particularly in the aged. Terbinafine is useful to treat toenail and fingernail onychomycosis due to dermatophytes (e.g. *tinea unguium*). Indeed terbinafine has opened up treatment for *Tinea unguium* caused by *Trichophyton*. For example The Merck Manual [1987] states that treatment of toe-nails should be discouraged with the previously used standard, Griseofulvin, because 1 to 2 years treatment is required, recurrence is usual and complete cure is unlikely.

For the onychomycosis and other uses, terbinafine is normally administered as an immediate release tablet form containing 125 mg or 250 mg terbinafine once daily. Such a tablet sold under the name Lamisil releases terbinafine to the extent of 80 % over a 30 minute period as measured by standard in vitro dissolution studies, e.g. at pH 3 using the paddle method. This is an example of an immediate release form. Terbinafine treatment over 12 weeks is required (hereinafter referred to as the "original treatment period"). The progress of its clinical effectiveness may be seen with growth of the healthy nail, pushing out and replacing the diseased unsightly nail-containing debris and dead fungus. About 10 months is needed for a totally new toe-nail to form.

Although terbinafine is generally regarded as safe like any prescription drug, adverse events associated with its use have been reported. As described in the Physicians' Desk Reference, there have been a number of adverse events recorded, e.g. headaches gastrointestinal symptoms (including diarrhea, dyspepsia, abdominal pain, nausea and flatulence), liver test abnormalities, e.g. enzyme abnormalities, dermatological symptoms such as pruritis, urticaria and rashes, and taste disturbances, e.g. loss of taste. These adverse events are in general mild and transient. Further adverse events include symptomatic idiosyncratic hepatobiliary dysfunction (e.g. cholestatic hepatitis), severe skin reactions such as Stevens-Johnson syndrome, neutropenia and thrombocytopenia. Yet further adverse events may include visual disturbances, such as changes in the ocular lens and retina as well as allergic reactions including anaphylaxis, fatigue, vomiting, arthralgia, myalgia and hair loss. Terbinafine is a potent inhibitor of CYP2D6 and may cause clinically significant interactions when co-administered with substrates of this isoform, such as nortriptyline, desipramine, perphenazine, metoprolol, encainide and

propafenone. Hereinafter any and all these events are referred to as "Adverse Events".

Some pharmacokinetic and biopharmaceutical properties of terbinafine are known. Thus terbinafine is well absorbed. Peak drug plasma concentrations (C_{max}) of about 1.3 microgram/millilitre (with about a 20 % variation, e.g. 0.9 to 1.6 microgram/millilitre) appear within 1 to 2 hours after administration of a single 250 mg terbinafine dose. The area under the curve over 24 hours (hereinafter AUC) is about 4.76 microgram.hour/millilitre. The increase in AUC is 42 % when terbinafine is administered with a fat-rich meal. In patients with renal impairment (e.g. creatinine clearance $\geq$ 50 ml /min) or hepatic cirrhosis, the clearance of terbinafine is reduced by approximately 50 %.

In the steady state, e.g. when the trough and peaks are constant after several days dosing, in comparison to the single dose, the peak terbinafine blood concentration (C_{max}) is 25 % higher and the AUC increases by a factor of 2.5. This is consistent with an effective half-life for terbinafine of about 36 hours.

Pharmacokinetic and absorption properties have been disclosed in e.g. J. Faergemann et al. Acta Derm. Venereol. (Stockh.) 77 [1997] 74-76 and earlier articles. Little has been disclosed on steady-state pharmacokinetics and absorption on cessation of steady-state treatment.

The site of absorption of terbinafine is not known and as indicated above there is no clinically proven correlation of effect with pharmacokinetic profile so there is no rational starting point to provide a pharmaceutical composition, particularly for oral use, containing terbinafine with improved therapeutical effects.

Despite the very major contribution to antimycotic therapy which terbinafine has brought, the reported occurrence of undesirable Adverse Events has been an impediment to its wider oral use or application. The particular difficulties encountered in relation to oral dosing with terbinafine have inevitably led to restrictions in the use of terbinafine therapy for the treatment of relatively less severe or endangering disease conditions, e.g. tinea pedis.

With the present invention there is provided a novel terbinafine dosing regimen method which meets or substantially reduces difficulties in terbinafine

therapy hitherto encountered in the art. In particular it has been found that the method of the invention allows the use of pharmaceutical compositions which deliver terbinafine in sufficiently high concentrations to permit convenient oral once-a-day administration, while at the same time achieving improved safety and tolerability in terms of fewer Adverse Events.

It has surprisingly been found that terbinafine may be effectively dosed in high daily dosage for a shorter duration of time than previously contemplated, thus resulting in an overall dose of less drug than with previously known, e.g. continuous treatments, e.g. of about 30 % less. Thus the present invention enables reduction of terbinafine treatment times and overall dosing over the full treatment period required to achieve effective therapy, thereby reducing the exposure-time to terbinafine, and improving the global safety profile.

In addition it permits closer standardization as well as optimization of on-going daily dosage requirements for individual subjects receiving terbinafine therapy as well as for groups of patients undergoing equivalent therapy. By closer standardization of individual patient therapeutic regimens, dosaging parameters for particular patient groups, as well as monitoring requirements, may be reduced, thus substantially reducing the cost of therapy.

In one aspect the present invention provides a method of administering terbinafine to a subject in need of terbinafine treatment which comprises administering to the subject terbinafine in an intermittent cycle wherein terbinafine is administered for at least one-third of the cycle. For example, the cyclically-administered terbinafine in a cycle may be administered daily or less frequently than daily, preferably daily, e.g. once a day. Preferably terbinafine is administered for one-third to two-thirds, preferably one-half of the cycle. Preferably a cycle is a 28 days or a monthly cycle. Preferably terbinafine is administered daily for 14 consecutive days in a 28 days or a monthly cycle. Oral administration is preferred.

If desired terbinafine may be administered every second or third day.

Conveniently the total number of cycles is one or more, preferably two or more, preferably 2 to 5, especially 3.

Preferably the dose of terbinafine is about 300 mg to about 450 mg, especially 350 mg per day. The safety of terbinafine at such a dose in the method of the invention is surprising.

Especially preferred is a method of administering terbinafine to a subject in need of terbinafine treatment in three 28 days or monthly cycles of once daily oral administration of 350 mg/day of terbinafine for 14 consecutive days of each cycle.

In a further aspect the present invention provides for the use of terbinafine as active agent in the manufacture of a medicament for use in the method of the invention.

In a yet further aspect the invention provides a pack containing a plurality of terbinafine compositions arranged to be dispensed in the method or use of the invention, e.g. in non-continuous manner, e.g. together with instructions for use.

Conveniently the treatment period is for 3 cycles in onychomycosis. This period represents the shortest treatment duration available to date for treating this chronic skin infection.

--- It is surprising that terbinafine in the method of the invention is at least as effective as with the original treatment but exhibits fewer Adverse Events than expected.

Terbinafine may be administered in immediate release form, e.g. as a tablet or capsule, e.g. a tablet comprising 350 mg of active substance, or in sustained release form.

Suitable sustained release forms are described in Pharmazeutische Technologie, Thieme Verlag, Stuttgart/New York, 2nd Edition [1991], Ed. H. Sucker, P. Fuchs, P. Spieser, e.g. on p. 370-390. Further systems are described in e.g. Pharmaceutical Dosage Forms, Ed. Herbert A. Lieberman, Leon Lachman, Joseph B. Schwartz, 2nd edition, Vol. 3, Marcel Dekker; and Remington, The Science and Practice of Pharmacy, Ed. Alfonso Gennaro, 19th Edition [1995].

A wide variety of sustained release systems may be used. Suitable sustained release formulations may operate by controlling the release of

terbinafine by dissolution, diffusion, and preferably by osmotic pressure mechanisms.

Details of excipients useful in compositions for use in the present invention are known, e.g. the presently commercialized forms of Lamell, or as described in Fiedler, H.P., "Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete", Editio Cantor Verlag Aulendorf, Aulendorf, 4th revised and expanded Edition (1996); "Handbook of Pharmaceutical Excipients", 2nd Edition, Ed. A. Wade and P.J. Weller (1994), Joint publication of American Pharmaceutical Association, Washington, USA and The Pharmaceutical Press, London, England; or may be obtained from brochures from the relevant manufacturers, the contents of which are hereby incorporated by reference.

Terbinafine may be used in free base form or in e.g. pharmaceutically acceptable form. Preferably the hydrochloride salt form is used.

The amount of terbinafine in composition of the invention will of course vary, e.g. depending on to what extent other components, are present.

In general, however, the terbinafine will be present in an amount within the range of from 0.1 % to about 35 % by weight based on the total weight of the composition.

Compositions will preferably be compounded in unit dosage form, e.g. by filling into capsule shells, e.g. soft or hard gelatine capsule shells or by tableting or other moulding process.

Thus unit dosage terbinafine composition, suitable for administration once or twice daily (e.g. depending on the particular purpose of therapy, the phase of therapy, etc.) will appropriately comprise half or the total daily dose contemplated. Preferably the compositions of the invention are administered once-a-day.

The pharmacokinetic properties of the compositions of the invention may be determined in standard animal and human pharmacological (bioavailability) trials.

As indicated above, a preferred method according to the invention (hereinafter referred to as method A) is an intermittent cycle wherein the

-7-

terbinafine is administered daily for half the cycle of 28 days or a month, the terbinafine being administered daily for 14 days in three cycles at a dose of 350 mg.

For example one standard pharmacological trial may be carried out in healthy male or female non-smoking volunteers aged between 18 to 45 years having within 20% of the ideal body weight.

Blood samples are taken for 1, 2, 4, 8, 16, 32 and 72 hours post-administration of a method of the invention and tested for terbinafine. Terbinafine blood plasma concentrations may be determined in conventional manner, e.g. by HPLC or GLC analytical techniques. Safety is judged according to a standard checklist based on Adverse Event symptoms after 1 week.

Pharmacokinetic drug skin and nail concentration studies may be carried out according to the same principles as set out for the above-mentioned standard pharmacological trials. For example a clinical trial may be effected in Method A.

The compositions in the method of the invention are useful for the same indications as for immediate release terbinafine tablets. The utility of compositions of the invention may be observed in standard clinical tests or standard animal models. For example, one can ascertain dosages of the compositions of the invention giving AUC blood levels of terbinafine equivalent to AUC blood levels giving a therapeutic effect on administration of known terbinafine oral dosage forms, e.g. a tablet, e.g. a matrix tablet, e.g. based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), e.g. of a nominal viscosity (2 % in water) of 100 000 mPas.

The compositions in the method of the invention are particularly and surprisingly well tolerated with regard to the Adverse Events mentioned above, provoking fewer Adverse Events than would be expected in the original treatment e.g. of the standard 250 mg immediate release Lamisil tablet. The compositions of the invention provoke fewer Adverse Events when co-administered with CYP2D6 substrates such as nortriptyline, desipramine, perphenazine, metoprolol, encainide and propafenone.

The compositions of the invention are particularly effective e.g. against onychomycosis.

From the clinical trials it is seen that the compositions of the present invention are just as efficacious particularly in aged patients, e.g. of 70 years and above, in patients with renal impairment (e.g. creatinine clearance ≥ 50 ml/min) or hepatic cirrhosis, and yet tend to provoke surprisingly fewer Adverse Events than expected for the dose given. Moreover the variation in AUC between fasted and fed state is less than expected. Preferably, there is no food effect.

A therapeutic clinical trial may be effected based on the principles of standard pharmacological trial mentioned above.

A randomized double-blind positive-controlled and placebo-controlled study may be effected with subjects having onychomycosis of the toe-nail confirmed by microscopy and culture. Treatment is carried out preferably with 3 cycles in the method or the invention and with the original treatment over 12 weeks. Clinical trials may be effected in several hundred patients to ascertain the freedom from Adverse Events. However therapeutic efficacy may be shown in trials with 25 patients aged over 12 years.

Safety is evaluated by an Adverse Event report of clinical aspects and vital signs. Efficacy is determined by microscopy, culture procedures and visually looking at signs and symptoms. Efficacy is seen in patients with the fungi described above, especially *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* and *Epidermophyton floccosum*. Patients include those with predisposing factors such as impaired blood circulation, peripheral neuropathy, diabetes mellitus, damage from repeated minor trauma, and limited immune defects as well as AIDS. Patients have (i) distal lateral subungual onychomycosis starting at the hyponychium spreading proximally to the nail bed and matrix, (ii) and proximal subungual onychomycosis, wherein the fungus infects the cuticle and eponychium to reach the matrix where it becomes enclosed into the nail plate substance, (iii) total dystrophic onychomycosis, (iv) superficial white onychomycosis.

If desired serum concentrations of terbinafine may be evaluated in conventional manner or as described herein. Concentrations of terbinafine in the nail may be evaluated by both photo-acoustic spectroscopy and nail clipping followed by analysis, indicating presence of terbinafine in the nail-bed.

-9-

Clinical trials may be effected in particular sub-sets of subjects, e.g. those with impaired renal or hepatic function.

The particular safety of compositions in the method of the invention are shown in standard tolerability studies wherein terbinafine in immediate release form, such as a capsule, are administered at dosages higher than normal. For example tolerability studies in beagle dogs may be effected peroral (p.o.) over 3 cycles at daily doses of from 60 to 300 mg/kg, e.g. 120 mg/kg, animal body weight in and compared to the original treatment. Pharmacokinetic evaluations (toxicokinetics), e.g. C_{max} , AUC and T_{max} are measured. The following parameters are monitored: alanine aminotransferase, albumin, alkaline phosphatase, aspartate aminotransferase, calcium, chloride, total cholesterol, cholinesterase, creatine kinase, creatinine, glucose, inorganic phosphorus, magnesium, potassium, protein electrophoresis, sodium, total bilirubin, total protein, triglycerides, and urea as well as Glutamate dehydrogenase (GLDH), Lactate dehydrogenase (LDH) and LDH isoenzymes, and gamma glutamyltransferase (GGT).

Changes in the standard clinical chemistry parameters measured for liver dysfunction are lower than expected for the method of the invention. It has also been found that any such dysfunctions are transient and functional. This indicates the excellent tolerability of a composition of the invention e.g. with a C_{max} /AUC lower than for an immediate release form.

-10-

Following is a description by way of example only of compositions for use in the method of the invention (e.g. method A).

Example 1

Component	Amount
	350 mg
Terbinafine hydrochloride	
HPMC (Methocel® K100MP)	48 mg
microcrystalline cellulose	90 mg
colloidal silica (Aerosil 200)	2 mg
magnesium stearate	2 mg
Total	490 mg

The formulation is prepared by conventional procedures. Terbinafine hydrochloride may be pre-granulated with e.g. one third of the hydroxypropyl methylcellulose.

Example 2

Tablets (Immediate release) are made containing 350 mg terbinafine in analogous manner to known Lamisil[®] or other terbinafine tablets.

Claims:

1. A method of administering terbinafine to a subject in need of terbinafine treatment which comprises administering to the subject terbinafine in an intermittent cycle wherein the terbinafine is administered for at least one-third of the cycle.
2. The method of claim 1 wherein terbinafine is administered for one-third to two-thirds of the cycle.
3. The method of any preceding claim wherein terbinafine is administered for one-half of the cycle.
4. The method of any preceding claim wherein there are one or more cycles.
5. The method of any preceding claim wherein there are 2 to 5 cycles.
6. The method of any preceding claim wherein there are 3 cycles.
7. The method of any preceding wherein a cycle is a 28 days or a monthly cycle.
8. The method of any preceding claim wherein the cyclically administered terbinafine in a cycle is administered daily or less frequently than daily.
9. The method of any preceding claim wherein the cyclically administered terbinafine in a cycle is administered once a day.
10. The method of any preceding claim wherein the cyclically administered terbinafine in a cycle is administered daily for 14 consecutive days.
11. The method of any preceding claim wherein the terbinafine is administered in three 28 days or monthly cycles of once daily oral administration of 350 mg/day for 14 consecutive days of each cycle.
12. The method of any preceding claim wherein the subject suffers from onychomycosis.
13. Use of terbinafine as active agent in the manufacture of a medicament for use in the method of any preceding claim.
14. A pack containing a plurality of compositions arranged to be dispensed in the method or use of any preceding claim.

Organic compounds

Abstract:

The present invention relates to a new method for administration of terbinafine.

m:\data\4-32505\pr.doc

Forma de Patentes 1/77

(Emblema)

(Logotipo)

INVERSIONISTA EN LA GENTE

LA OFICINA DE PATENTES

La Oficina de Patentes

Concept House

Cardiff Road

Newport

Gales del Sur

NP10 8QQ

Yo, el suscrito, siendo un funcionario debidamente autorizado de acuerdo con la Sección 74(1) y (4) de la Ley de Desregulación y Contratación Externa de 1994, para firmar y expedir certificados a nombre del Contralor General, mediante la presente certifico que el anexo es una copia fiel de los documentos tal como se presentaron originalmente en relación con la Solicitud de Patente identificada en los mismos.

De acuerdo con las Reglas de Patentes (Re-registro de Sociedades) de 1982, si una sociedad nombrada en este certificado y en cualesquiera documentos acompañantes, se ha re-registrado, de acuerdo con la Ley de Sociedades de 1980, con el mismo nombre que aquél con el que se registró inmediatamente

Forma de Patentes 1/77

Forma de Patentes 1/77

antes del re-registro, salvo por la sustitución como, o la inclusión como, la última parte del nombre con las palabras "sociedad pública limitada" o sus equivalentes en Galo, las referencias al nombre de la sociedad en este certificado y en cualesquiera documentos acompañantes, se tratarán como referencias al nombre con el cual así se re-registró.

De acuerdo con las reglas, las palabras "sociedad pública limitada" pueden ser reemplazadas por s.p.l., spl, S.P.L., ó SPL.

El re-registro según la Ley de Sociedades no constituye una nueva entidad legal, sino que meramente sujeta a la sociedad a ciertas reglas adicionales de la ley de sociedades.

Firma: (Firmado)

Fecha: 08 de julio de 2002

(Aparece un sello móvil de la Oficina de Patentes).

Forma de Patentes 1/77

1/77

28MAY02 E721847-1 D00524

P01/7700 0.00-0212209.1

Ley de Patentes de 1977

(Regla 16)

(Aparece un sello ovalado impreso con la siguiente leyenda:

LA OFICINA DE PATENTES

27 DE MAYO DE 2002

RECIBIDO PERSONALMENTE).

LA OFICINA DE PATENTES

La Oficina de Patentes

Cardiff Road

Newport

Gwent NP10 8QQ

SOLICITUD PARA LA CONCESION DE UNA PATENTE

(Ver las notas al reverso de esta forma. También puede obtener un folleto de explicaciones en la Oficina de Patentes, para ayudarle a llenar esta forma).

1. Su referencia: **4-32505P1**

Forma de Patentes 1/77

Forma de Patentes 1/77

2. Número de Solicitud de Patente:

(La Oficina de Patentes llenará esta parte)

0212209.1

27 MAYO 2002

3. Nombre completo, domicilio, y código postal de cada solicitante *(subraye todos los apellidos)*:

NOVARTIS AG

SCHWARZWALDALLEE 215

4056 BASILEA

SUIZA

Número ADP de Patentes *(si lo conoce)*:

7125487004

Si el solicitante es un cuerpo corporativo, dé el país/estado de su incorporación:

SUIZA

4. Título de la invención:

Compuestos Orgánicos

5. Nombre de su agente *(si tiene alguno)*:

B. A. YORKE & CO.

AGENTES DE PATENTES AUTORIZADOS

Forma de Patentes 1/77

Forma de Patentes 1/77

"Dirección para notificaciones" en el Reino Unido, a donde se debe enviar toda la correspondencia (incluyendo el código postal):

COOMB HOUSE, 7 ST. JOHN'S ROAD

ISLEWORTH

MIDDLESEX TW7 6NH

Número ADP de Patentes (si lo conoce):

1800001

6. Si está declarando prioridad a partir de una o más solicitudes de patente anteriores, dé el país y la fecha de presentación de cada una de estas solicitudes anteriores, y (si lo conoce) cada número de solicitud:

País: - - -

Número de solicitud de prioridad (si lo sabe): - - -

Fecha de presentación (día/mes/año): - - -

7. Si esta solicitud está dividida o se deriva de otra manera de una solicitud anterior del Reino Unido, dé el número y la fecha de presentación de la solicitud anterior:

Número de solicitud anterior: - - -

Fecha de presentación (día/mes/año): - - -

Forma de Patentes 1/77

8. Es una declaración de invención y del derecho de otorgar una patente requerida en apoyo de esta solicitud? (Conteste "Sí" en el caso de que:

- a) cualquier solicitante nombrado en la parte 3 no sea un inventor, ó
- b) haya un inventor que no esté nombrado como un solicitante, ó
- c) cualquier solicitante nombrado sea un cuerpo corporativo.

Ver la nota (d)): **Sí**

9. Anote el número de páginas para cualquiera de los siguientes artículos que esté presentando con esta forma. No cuente las copias del mismo documento.

Páginas de continuación de esta forma	--
Descripción	10
Reivindicaciones	1
Resumen	1
Dibujo(s)	--

10. Si también está presentando cualquiera de los siguientes, informe cuántas en cada uno de los puntos.

Documentos de prioridad: --

Forma de Patentes 1/77

Forma de Patentes 1/77

Traducción de documentos de prioridad: --

Declaración de invención y derecho a la concesión de una patente

(Forma de Patentes 7/77): --

Solicitud de examen preliminar y búsqueda (Forma de Patentes 9/77): UNA

Solicitud de examen sustantivo (Forma de Patentes 10/77): --

Cualesquiera otros documentos (por favor especifique):

11. Solicitamos la concesión de una patente con base en esta solicitud.

Firma: B. A. Yorke & Co.

(Firmado)

Fecha: 27 de mayo de 2002

12. Nombre y número telefónico diurno de la persona para hacer contacto en el Reino Unido:

SRA. E. CHEETHAM

020 8560 5847

Advertencia

Después de que se haya presentado una solicitud de patente, el Contralor de la Oficina de Patentes considerará si se debe prohibir o restringir la publicación o comunicación de la invención, de acuerdo con la Sección 22 de la Ley de Patentes de 1977. Se le informará si es necesario prohibir o restringir

Forma de Patentes 1/77

Forma de Patentes 1/77

su invención de esta manera. Además, si usted vive en el Reino Unido, la Sección 23 de la Ley de Patentes de 1977 le impide solicitar una patente en el extranjero sin obtener primero un permiso por escrito de la Oficina de Patentes, a menos que se haya presentado una solicitud cuando menos 6 semanas antes en el Reino Unido para una patente para la misma invención, y no se hayan dado instrucciones que prohíban la publicación o la comunicación, o se hayan revocado dichas instrucciones.

Notas

- a) Si necesita ayuda para llenar esta forma, o tiene alguna pregunta, por favor haga contacto con la Oficina de Patentes al 0645 500505.
- b) Escriba sus respuestas en letras mayúsculas, utilizando tinta negra, o puede mecanografiarlas.
- c) Si no hay suficiente espacio para todos los detalles pertinentes en cualquier parte de esta forma, por favor continúe en una hoja de papel separada, y escriba "ver página de continuación" en las partes pertinentes. Cualquier página de continuación se debe adjuntar a esta forma.
- d) Una vez que haya llenado la forma, debe recordar firmarla y fecharla.
- e) Para los detalles de los derechos y de las maneras de pagar, por favor haga contacto con la Oficina de Patentes.

Forma de Patentes 1/77

Compuestos orgánicos

Esta invención se refiere a un método novedoso para la administración de terbinafina, en particular administración oral, que corresponde a las composiciones farmacéuticas de terbinafina, y el uso de tales composiciones.

La terbinafina es un agente antifúngico oralmente efectivo, disponible bajo la marca registrada Lamisil. Es efectivo en un amplio rango de infecciones fúngicas. La terbinafina es particularmente útil contra dermatofitos, hongos contagiosos que invaden los tejidos muertos de la piel o sus apéndices, tales como el estrato córneo, las uñas, y el pelo. Estos hongos de las uñas hacen su hogar en el lecho de la uña, protegidos por la uña externa dura. Por consiguiente, una vez que se establece la infección debajo de la uña, la uña misma proporciona al hongo un medio ambiente protector que le permite crecer. Los efectos de estos hongos sobre las uñas pueden ser desagradables, complicar seriamente el cuidado de los pies, tener un impacto perjudicial sobre la calidad de vida global y bienestar de los pacientes, y perjudicar la capacidad de los pacientes para trabajar. Si se dejan sin tratamiento, los hongos pueden deformar las uñas de los pies de una manera permanente y conducir a dolor al caminar. Adicionalmente, los hongos pueden conducir a fisuras en la piel, alentando la infección bacteriana. Se pueden presentar complicaciones serias

4-32505P1

como un resultado de estas infecciones en las personas que sufren de diabetes, tales como síndrome de pie diabético, incluyendo complicaciones relacionadas con la enfermedad primaria, por ejemplo gangrena, que, finalmente, puede ser amenazante de la vida o requerir amputaciones. Otros subgrupos de pacientes en alto riesgo incluyen los pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), y los pacientes con otros tipos de inmunosupresión (por ejemplo los receptores de trasplantes y los pacientes con terapia de corticosteroides a largo plazo). Existe un predominio incrementado de la onicomycosis en los ancianos (hasta el 30 por ciento para la edad de 60 años). El *Microsporum*, *Trichophyton*, tal como *Trichophyton rubrum* ó *Trichophyton mentagrophytes*, y *Epidermophyton*, tal como *Epidermophyton floccosum*, son los microorganismos comúnmente involucrados. Estas infecciones se discuten convenientemente de acuerdo con los sitios del cuerpo involucrados. El diagnóstico se confirma demostrando el hongo patógeno en raspaduras de las lesiones, ya sea mediante examen microscópico o bien mediante cultivo.

A través de las disciplinas médicas, la onicomycosis es bien reconocida como ardua para tanto para diagnosticar como para manejar, en particular en los ancianos. La terbinafina es útil para el tratamiento de la onicomycosis en las uñas de los pies y en las uñas de las manos, debido a los dermatofitos (por

4-32505P1

ejemplo, *tinea unguium*). En realidad, la terbinafina ha abierto el tratamiento para *tinea unguium* ocasionada por *Trichophyton*. Por ejemplo, el The Merck Manual [1987] informa que se debe desalentar el tratamiento de las uñas de los pies con la griseofulvina estándar previamente utilizada, debido a que se requieren de 1 a 2 años de tratamiento, a que la recurrencia es usual, y a que es poco probable una cura completa.

Para el tratamiento de onicomycosis y otros usos, la terbinafina normalmente se administra como una forma de tableta de liberación inmediata que contiene 125 miligramos ó 250 miligramos de terbinafina una vez al día. Esta tableta, vendida bajo la marca comercial registrada Lamisil, libera terbinafina hasta el grado de cuando menos el 80 por ciento durante un período de 30 minutos, medido mediante estudios de disolución *in vitro* convencionales, por ejemplo a un pH de 3 utilizando el método de paleta. Este es un ejemplo de una forma de liberación inmediata. Se requiere el tratamiento con terbinafina durante 12 semanas (referido posteriormente en la presente como el "período de tratamiento original"). El progreso de su efectividad clínica se puede ver con el crecimiento de la uña sana, que empuja hacia afuera y reemplaza la uña enferma desagradable que contiene desechos y hongos muertos. Se necesitan aproximadamente 10 meses para que se forme una uña del pie totalmente nueva.

Aunque la terbinafina se considera en general como

4-32505P1

segura como cualquier fármaco de prescripción, se han reportado eventos adversos asociados con su uso. Como se describe en la Physicians' Desk Reference, ha habido un número de eventos adversos registrados, por ejemplo dolores de cabeza, síntomas gastrointestinales (incluyendo diarrea, dispepsia, dolor abdominal, náusea, y flatulencia), anormalidades de pruebas del hígado, por ejemplo anormalidades de enzimas, síntomas dermatológicos tales como prurito, urticaria y comezones, y alteraciones del sabor, por ejemplo pérdida del sabor. Estos eventos adversos en general son ligeros y transitorios. Eventos adversos adicionales incluyen disfunción hepatobiliar idiosincrática sintomática (por ejemplo, hepatitis colestática), reacciones severas de la piel tales como síndrome de Stevens-Johnson, neutropenia y trombocitopenia. Todavía otros eventos adversos pueden incluir alteraciones visuales, tales como cambios en el lente ocular y en la retina, así como reacciones alérgicas, incluyendo anafilaxis, fatiga, vómito, artralgia, mialgia, y pérdida del cabello.

La terbinafina es un potente inhibidor de CYP2D6, y puede ocasionar interacciones clínicamente significativas cuando se co-administra con sustratos de esta isoforma, tales como nortriptilina, desipramina, perfenacina, metoprolol, encainida, y propafenona. Posteriormente en la presente, cualquiera y todos estos eventos son referidos como "Eventos Adversos".

Se conocen diferentes propiedades farmacocinéticas y biofarmacéuticas de la terbinafina. Por consiguiente, la terbinafina es bien absorbida. Aparecen concentraciones pico del fármaco en plasma (C_{max}) de aproximadamente 1 microgramo/mililitro (con aproximadamente una variación del 20 por ciento, por ejemplo 0.9 a 1.6 microgramos/mililitro), dentro de 2 horas después de la administración de una sola dosis de 250 miligramos de terbinafina. El área debajo de la curva durante 24 horas (posteriormente en la presente, AUC) es de aproximadamente 4.76 microgramos/hora/mililitro. El incremento en la AUC es del 42 por ciento cuando se administra la terbinafina con un alimento. En los pacientes con insuficiencia renal (por ejemplo, liberación de creatinina de hasta 50 mililitros/minuto) o con cirrosis hepática, la liberación de la terbinafina se reduce por aproximadamente el 50 por ciento.

En el estado continuo, por ejemplo cuando los valles y los picos son constantes después de varias dosificaciones, en comparación con la dosis individual, la concentración pico de terbinafina en sangre (C_{max}) es el 25 por ciento más alta, y la AUC se incrementa por un factor de 2.5. Esto es consistente con una vida media efectiva para la terbinafina de aproximadamente 36 horas.

Las propiedades farmacocinéticas y de absorción se han dado a conocer, por ejemplo, en J. Faergemann y

4-32505P1

colaboradores, Acta Derm. Venereol. (Stockh.) 77 [1997] 74-76, y en artículos anteriores. Se ha dado a conocer poco sobre la farmacocinética en estado continuo y sobre al cesar el tratamiento de estado continuo. No se conoce precisamente el sitio principal de absorción de la terbinafina, y como se indica anteriormente, normalmente no hay una correlación clínicamente probada del efecto con el perfil farmacocinético así no es un punto de partida racional para proporcionar una composición farmacéutica, en particular para uso oral, que contiene terbinafina con efectos terapéuticos mejorados.

A pesar de la muy grande contribución a la terapia antimicótica que ha traído la terbinafina, la presentación reportada de Eventos Adversos indeseables ha sido un impedimento para su uso oral o aplicación más amplia. Las dificultades particulares encontradas en relación con la dosificación oral con la terbinafina inevitablemente han conducido a restricciones en el uso de la terapia con terbinafina para el tratamiento de condiciones de enfermedad relativamente menos severas o amenazantes, por ejemplo *tinea pedis*.

Con la presente invención se proporciona un método de régimen de dosificación de terbinafina novedoso que satisface o reduce sustancialmente las dificultades encontradas en la técnica hasta ahora con la terapia de terbinafina. En particular, se ha encontrado que el método de la invención

4-32505P1

permite el uso de composiciones farmacéuticas que suministran la terbinafina en concentraciones suficientemente altas para permitir una administración oral conveniente una vez al día, mientras que al mismo tiempo se logra la seguridad y tolerabilidad mejoradas en términos de menos Eventos Adversos.

De una manera sorprendente se ha encontrado que la terbinafina, se puede administrar efectivamente, en una dosificación diaria más alta por una duración de tiempo más corta que lo que se contemplaba anteriormente, dando como resultado de esta manera una dosis global de menos fármaco que con los tratamientos previamente conocidos, por ejemplo continuos, por ejemplo de aproximadamente el 30 por ciento menos. Por consiguiente, la presente invención hace posible la reducción de los tiempos de tratamiento con terbinafina y de la dosificación global sobre el período de tratamiento total requerido para lograr una terapia efectiva, reduciendo de esta manera el tiempo de exposición a la terbinafina, y mejorando el perfil de seguridad global.

En adición, permite hacer una estandarización más estrecha, así como una optimización de los requerimientos de dosificación diaria continuos para los efectos individuales que reciban la terapia con terbinafina, así como para los grupos de pacientes que se sometan a una terapia equivalente. Mediante la estandarización más estrecha de los regímenes terapéuticos de los pacientes individuales, se pueden reducir los parámetros de

4-32505P1

dosificación para grupos de pacientes particulares, así como los requerimientos de monitoreo, reduciendo de esta manera sustancialmente el costo de la terapia.

En un aspecto de la presente invención proporciona un método para administrar terbinafina a un sujeto que necesite tratamiento con terbinafina, el cual comprende administrar al sujeto la terbinafina en un ciclo intermitente, en donde la terbinafina se administra por más de una tercera parte del ciclo. Por ejemplo, la terbinafina cíclicamente administrada en un ciclo se puede administrar diario o con menos frecuencia que diario, de preferencia diario, por ejemplo una vez al día. De preferencia, la terbinafina se administra durante un período desde más de una tercera parte hasta dos terceras partes, de preferencia durante aproximadamente la mitad del ciclo. De preferencia, un ciclo es de 28 días o de un mes calendario. De preferencia, la terbinafina se administra diario durante 14 días consecutivos en un ciclo de 28 días o mensual. Preferiblemente, hay tres o cuatro, en especial tres ciclos. Se prefiere la administración oral.

Si se desea, la terbinafina se puede administrar cada segundo o tercer día.

De una manera conveniente, el número total de ciclos es de uno o más, de preferencia de dos o más, de preferencia de 2 a 5, en especial 3.

Preferiblemente, la dosis de terbinafina es de

4-32505P1

aproximadamente 300 miligramos a aproximadamente 450 miligramos, en especial de 350 miligramos al día. La seguridad de la terbinafina en esta dosis en el método de la invención es sorprendente.

Se prefiere especialmente un método para administrar terbinafina a un sujeto que necesite tratamiento con terbinafina, en tres ciclos de 28 días o mensuales de administración oral una vez al día de 350 miligramos/día de terbinafina durante 14 días consecutivos de cada ciclo.

En un aspecto adicional de la presente invención proporciona el uso de terbinafina como un agente activo en la fabricación de un medicamento para utilizarse en el método de la invención.

En todavía un aspecto adicional, la invención proporciona un paquete que contiene una pluralidad de composiciones de terbinafina configuradas para dosificarse en el método o uso de la invención, por ejemplo de una manera no continua, por ejemplo junto con instrucciones para su uso.

De una manera conveniente, el período de tratamiento es durante tres o cuatro, en especial tres ciclos en la onicomycosis. Este período representa la duración de tratamiento más corta hasta la fecha para tratar esta infección crónica en la piel.

Es sorprendente que la terbinafina en el método de la invención es cuando menos tan efectiva como con el tratamiento

4-32505P1

original, pero exhibe menos Eventos Adversos que los esperados.

La terbinafina se puede administrar en una forma de liberación inmediata, por ejemplo como una tableta o cápsula, por ejemplo una tableta que comprende 350 miligramos de sustancia activa, o en forma de liberación sostenida.

Las formas de liberación sostenida adecuadas se describen en Pharmazeutische Technologie, Thieme Verlag, Stuttgart/Nueva York, 2ª Edición [1991], Editor H. Sucker, P. Fuchs, P. Spieser, por ejemplo en las páginas 370-390. Otros sistemas se describen, por ejemplo, en Pharmaceutical Dosage Forms, Editor Herbert A. Lieberman, Leon Lachman, Joseph B. Schwartz, 2ª Edición, volumen 3, Marcel Dekker; y Remington, The Science and Practice of Pharmacy, Editor Alfonso Gennaro, 19ª Edición [1995].

Se pueden utilizar una amplia variedad de sistemas de liberación sostenida. Las formulaciones de liberación sostenida adecuadas se pueden operar mediante controlar la liberación de terbinafina mediante disolución, difusión, y de preferencia mediante mecanismos de presión osmótica.

Los detalles de los excipientes útiles en las composiciones para utilizarse en la presente invención son conocidos, por ejemplo de las formas actualmente comercializadas de Lamisil^R, o como se describe en Fiedler H.P., "Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete", Editio Cantor Verlag Aulendorf,

4-32505P1

Aulendorf, 4^a Edición revisada y expandida (1996); o en "Handbook of Pharmaceutical Excipients", 2^a Edición, Editores A. Wade y P.J. Weller (1994), publicación conjunta de American Pharmaceutical Association, Washington, E.U.A., y The Pharmaceutical Press, Londres, Inglaterra; o se pueden obtener de los folletos de los fabricantes pertinentes, cuyo contenido se incorpora a la presente como referencia.

La terbinafina se puede utilizar en forma de base libre o en, por ejemplo, forma farmacéuticamente aceptable. De preferencia se utiliza la forma de sal de clorhidrato.

La cantidad de terbinafina en una composición de la invención, por supuesto, variará, por ejemplo, dependiendo de hasta qué grado estén presentes otros componentes.

Sin embargo, en general la terbinafina estará presente en una cantidad dentro del rango del 0.1 por ciento a aproximadamente el 3.5 por ciento en peso, basándose en el peso total de la composición.

Las composiciones de preferencia se procesarán en una forma de dosificación unitaria, por ejemplo llenándose en cubiertas de cápsulas, por ejemplo cubiertas de cápsulas de gelatina blandas o duras, o mediante un proceso de formación de tabletas, u otro proceso de moldeo.

Por consiguiente, la composición de terbinafina en dosificación unitaria, adecuada para administrarse una o dos veces al día (por ejemplo, dependiendo del propósito particular

4-32505P1

de la terapia, de la fase de la terapia, etcétera), apropiadamente comprenderá la mitad o la dosis diaria total contemplada. De preferencia, las composiciones de la invención se administran una vez al día.

Las propiedades farmacocinéticas de las composiciones de la invención se pueden determinar en ensayos farmacológicos (de biodisponibilidad) animales y humanos convencionales.

Como se indicó anteriormente, un método de acuerdo con la invención (referido posteriormente en la presente como el **método A**), es un ciclo intermitente en donde se administra la terbinafina diario durante aproximadamente la mitad de un ciclo de 28 días o mensual siendo administrada la terbinafina diario durante 14 días en tres ciclos en una dosis de 350 miligramos.

Por ejemplo, se puede llevar a cabo un ensayo farmacológico convencional en voluntarios masculinos o femeninos no fumadores sanos con edades entre 18 y 45 años, que tengan dentro del 20 por ciento del peso del cuerpo ideal.

Se toman muestras de sangre a las 1, 2, 4, 8, 16, 32, y 72 horas después de la administración en el método de la invención, y se prueban para determinar la terbinafina. Las concentraciones de terbinafina en el plasma sanguíneo se pueden determinar de una manera convencional, por ejemplo mediante HPLC o técnicas analíticas de GLC. La seguridad se juzga de acuerdo con una lista de verificación estándar basada en los

4-32505P1

síntomas de Eventos Adversos después de una semana.

Se pueden realizar estudios farmacocinéticos de concentración del fármaco en la piel y en las uñas de acuerdo con los mismos principios que se estipulan para los ensayos farmacológicos convencionales anteriormente mencionados. Por ejemplo, se puede efectuar un ensayo clínico en el Método A.

Las composiciones en el método de la invención son útiles para las mismas indicaciones que para las tabletas de terbinafina de liberación inmediata. La utilidad de las composiciones de la invención se pueden observar en pruebas clínicas convencionales, o en modelos de animales convencionales. Por ejemplo, uno puede comprobar las dosificaciones de las composiciones de la invención dando niveles de sangre AUC de terbinafina equivalentes a los niveles de sangre AUC dando un efecto terapéutico en la administración de formas de dosificación oral de terbinafina conocidas, por ejemplo, una tableta, por ejemplo una tableta de matriz, por ejemplo basado en hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), por ejemplo de una viscosidad nominal (2 por ciento en agua) de 100 000 mPas.

Las composiciones en el método de la invención son particularmente y sorprendentemente bien toleradas con respecto a los Eventos Adversos mencionados anteriormente, provocando menos Eventos Adversos de lo que se esperaría en el tratamiento original con la tableta de liberación inmediata estándar de 250

4-32505P1

106

miligramos Lamisil. Las composiciones de la invención provocan Eventos Adversos menores cuando se co-administra con sustratos CYP2D6, tales como nortriptilina, desipramina, perfenacina, metoprolol, encainida y propafenona.

Las composiciones de la invención son particularmente efectivas, por ejemplo, contra onicomycosis.

A partir de los ensayos clínicos, se ve que las composiciones de la invención son muy eficaces en particular en los pacientes ancianos, por ejemplo de 70 años y más, en los pacientes con insuficiencia renal (por ejemplo, liberación de creatinina $\geq$ 50 miligramos/minuto), o con cirrosis hepática, o en niños, y no obstante, tienden a provocar de una manera sorprendente menos Eventos Adversos que los esperados para la dosis dada. Más aún, la variación en la AUC entre el estado en ayunas y con alimentos es menor que la esperada. De preferencia no hay efecto en la comida.

Un ensayo clínico terapéutico se puede efectuar basándose en los principios de los ensayos farmacológicos convencionales mencionados anteriormente.

Se puede efectuar un estudio aleatorizado doble ciego, con control positivo y control de placebo, con sujetos que tengan onicomycosis de las uñas de los pies, confirmada mediante microscopio y cultivo. El tratamiento se realiza de preferencia con tres en el método de la invención, y con el tratamiento original durante 12 semanas. Se pueden efectuar

4-32505P1

ensayos clínicos en varios cientos de pacientes para aseverar que no haya Eventos Adversos. Sin embargo, la eficacia terapéutica se puede demostrar en ensayos con 25 pacientes con edades mayores de 12 años.

La seguridad se evalúa mediante un reporte de Eventos Adversos de los aspectos clínicos y de los signos vitales. La eficacia se determina mediante microscopio, procedimientos de cultivo, y observando visualmente los signos y síntomas. La eficacia se ve en los pacientes con los hongos descritos anteriormente, en especial *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, y *Epidermophyton floccosum*. Los pacientes incluyen aquéllos con factores de predisposición, tales como circulación sanguínea deteriorada, neuropatía periférica, diabetes melitus, daño por trauma menor repetido, y defectos inmunes limitados, así como SIDA. Los pacientes tienen entre (i) onicomycosis subungual lateral distal empezando en el hiponiquio extendiéndose proximalmente hasta el lecho y la matriz de la uña, (ii) onicomycosis subungual proximal, en donde el hongo infecta la cutícula y el eponiquio para alcanzar la matriz, en donde llega a encerrarse en la sustancia de la placa de la uña, (iii) onicomycosis distrófica total, y (iv) onicomycosis blanca superficial.

Si se desea, se pueden evaluar las concentraciones de terbinafina en suero de una manera convencional o como se describe en la presente. Las concentraciones de terbinafina en

4-32505P1

la uña se pueden evaluar tanto mediante espectroscopía fotoacústica como sujeción de la uña seguida por análisis, indicando la presencia de terbinafina en el lecho de la uña.

Se pueden efectuar ensayos clínicos en subconjuntos particulares de sujetos, por ejemplo aquéllos con función renal o hepática deteriorada.

La seguridad particular de las composiciones en el método de la invención se demuestra en estudios de tolerabilidad o farmacocinéticos estándares, en donde se administra terbinafina en una forma de liberación inmediata, tal como una cápsula, en dosificaciones más altas que las usuales. Por ejemplo los estudios de tolerabilidad en perros beagle efectuados peroralmente (p.o.) en tres ciclos en dosis diarias de 60 a 500 miligramos/kilogramo, por ejemplo 120 miligramos/kilogramo, del peso del cuerpo del animal en un tratamiento comparado con el original. Se miden los parámetros farmacocinéticos (toxicocinética), por ejemplo C_{max} , AUC, y T_{max} . Se monitorean los siguientes parámetros: alanina-aminotransferasa, albúmina, fosfatasa alcalina, aspartato-aminotransferasa, calcio, cloruro, colesterol total, creatinina, creatinina, glucosa, fósforo inorgánico, magnesio, potasio, proteína de electroforesis, sodio, bilirrubina total, proteína total, triglicéridos y urea, así como dehidrogenasa de glutamato (GLDH), dehidrogenasa de Lactosa (LDH), e isoencimas de LDH, y gamma-glutamilttransferasa (GGT).

4-32505P1

Los cambios en los parámetros químicos clínicos convencionales medidos para la disfunción del hígado son más bajos que los esperados para el método de la invención. También se encuentra que cualesquiera de estas disfunciones son transitorias y funcionales. Esto indica la excelente tolerabilidad de las composiciones de la invención, por ejemplo con C_{max}/AUC menos que para una forma de liberación inmediata.

Lo siguiente es una descripción a manera sólo de ejemplo de las composiciones para el uso en el método de la invención (por ejemplo, método A).

Ejemplo 1

Componentes

Cantidades

Clorhidrato de terbinafina	350 miligramos
HPMC (Methocel [®] K100MP)	46 miligramos
Celulosa microcristalina	90 miligramos
Sílice coloidal (Aerosil 200 [®])	2 miligramos
Estearato de magnesio	2 miligramos
Total	490 miligramos

La formulación se prepara mediante procedimientos convencionales. El clorhidrato de terbinafina se puede granular

4-32505P1

previamente con, por ejemplo, una tercera parte de la hidroxipropilmetilcelulosa.

Ejemplo 2

Las tabletas (liberación inmediata) se hacen conteniendo 350 miligramos de terbinafina en una manera análoga al Lamisil^R conocido, u otras tabletas de terbinafina.

4-32505P1

Reivindicaciones

1. Un método para administrar terbinafina a un sujeto que necesite tratamiento con terbinafina, el cual comprende administrar al sujeto la terbinafina en un ciclo intermitente, en donde la terbinafina se administra por más de una tercera parte del ciclo.

2. El método de la reivindicación 1, en donde la terbinafina se administra por un tercio a dos tercios del ciclo.

3. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la terbinafina se administra para la mitad del ciclo.

4. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde hay uno o más ciclos.

5. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde hay de 2 a 5 ciclos.

6. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde hay 3 ciclos.

7. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde un ciclo es de 28 días o un mes calendario.

8. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la terbinafina administrada cíclicamente en un ciclo se administra diariamente o menos frecuentemente

4-32505P1

que diario.

9. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la terbinafina administrada cíclicamente en un ciclo se administra una vez al día.

10. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la terbinafina administrada cíclicamente en un ciclo, se administra diario durante 14 días consecutivos.

11. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la terbinafina se administra en tres días 28 o ciclos mensuales de administración de una vez al día de 350 miligramos/día durante 14 días consecutivos de cada ciclo.

12. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el sujeto que sufre de onicomycosis.

13. El uso de terbinafina como agente activo en la fabricación de un medicamento para utilizarse en el método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

14. Un paquete que contiene una pluralidad de composiciones arregladas para distribuir en el método o uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

4-32505P1

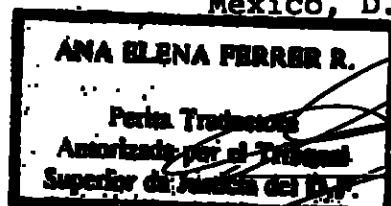
Compuestos Orgánicos**Resumen:**

La presente invención se refiere a un método novedoso para la administración de terbinafina.

m:\data\4-32505\pr.doc

Yo, ANA ELENA FERRER RAMÍREZ, Perita Traductora Autorizada por el Tribunal Superior de Justicia del D.F., y miembro de la Organización Mexicana de Traductores, A.C., con domicilio en Av. Clavería 224-205, Col. Clavería, México, D.F. 02080, Tels. 5396 2669 y 5396 5201, certifico que el documento precedente es, a mi leal saber y entender, una traducción fiel y exacta del documento original en idioma inglés que tuve a la vista.

México, D.F., 2 de agosto del 2002.



Ana Elena Ferrer Ramírez



INVESTOR IN PEOPLE

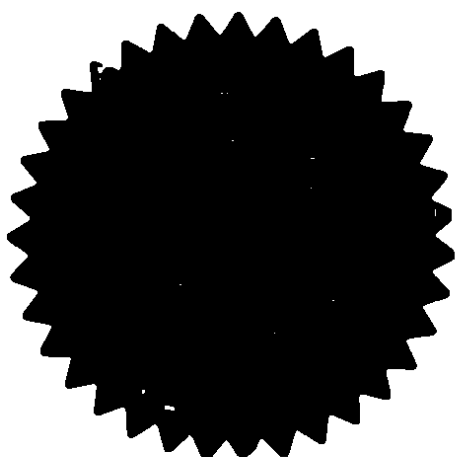
The Patent Office
Concept House
Cardiff Road
Newport
South Wales
NP10 8QQ

I, the undersigned, being an officer duly authorised in accordance with Section 74(1) and (4) of the Deregulation & Contracting Out Act 1994, to sign and issue certificates on behalf of the Comptroller-General, hereby certify that annexed hereto is a true copy of the documents as originally filed in connection with the patent application identified therein.

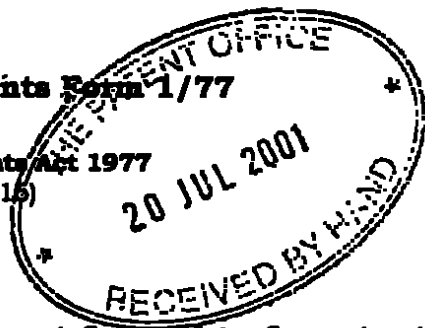
In accordance with the Patents (Companies Re-registration) Rules 1982, if a company named in this certificate and any accompanying documents has re-registered under the Companies Act 1980 with the same name as that with which it was registered immediately before re-registration save for the substitution as, or inclusion as, the last part of the name of the words "public limited company" or their equivalents in Welsh, references to the name of the company in this certificate and any accompanying documents shall be treated as references to the name with which it is so re-registered.

In accordance with the rules, the words "public limited company" may be replaced by p.l.c., plc, P.L.C. or PLC.

Re-registration under the Companies Act does not constitute a new legal entity but merely subjects the company to certain additional company law rules.



Signed 
Dated 9 July 2002 



The
**Patent
Office**

1/77

116

Request for grant of a patent

(See the notes on the back of this form. You can also get an explanatory leaflet from the Patent Office to help you fill in this form)

The Patent Office

Cardiff Road
Newport
Gwent NP10 8QQ

1.	Your reference	4-32080P1		
2.	Patent application number (The Patent Office will fill in this part)	0117760.9		
3.	Full name, address and postcode of the or of each applicant (underline all surnames)	NOVARTIS AG SCHWARZWALDALLEE 215 4058 BASEL SWITZERLAND Patent ADP number (if you know it) If the applicant is a corporate body, give the country/state of its incorporation		
4.	Title of invention	Organic Compounds		
5.	Name of your agent (if you have one) "Address for service" in the United Kingdom to which all correspondence should be sent (including the postcode)	B.A. YORKE & CO. CHARTERED PATENT AGENTS COOMB HOUSE, 7 ST. JOHN'S ROAD ISLEWORTH MIDDLESEX TW7 6NH		
	Patents ADP number (if you know it)	1800001		
6.	If you are declaring priority from one ore more earlier patent applications, give the country and the date of filing of the or of each of these earlier applications and (if you know it) the or each application number	Country	Priority application number (if you know it)	Date of filing (day/month/year)
7.	If this application is divided or otherwise derived from an earlier UK application, give the number and the filing date of the earlier application	Number of earlier application	Date of filing (day/month/year)	
8.	Is a statement of inventorship and of right to grant of a patent required in support of this request? (Answer 'Yes' if: a) any applicant named in part 3 is not an inventor, or b) there is an inventor who is not named as an applicant, or c) any named applicant is a corporate body. (see note (d))	Yes		

52

Patents Form 1/77

9. Enter the number of sheets for any of the following items you are filing with this form. Do not count copies of the same document

Continuation sheets of this form

Description	9	✓
Claim(s)	1	✓
Abstract	1	✓
Drawing(s)		

10. If you are also filing any of the following, state how many against each item.

Priority documents

Translations of priority documents

Statement of inventorship and right to grant of a patent (*Patents Form 7/77*)

Request for preliminary examination and search (*Patents Form 9/77*)

ONE ✓

Request for substantive examination (*Patents Form 10/77*)

Any other documents
(please specify)

11. I/We request the grant of a patent on the basis of this application

Signature

Date

B.A. Yorke & Co.

B.A. Yorke & Co.

20 July 2001

12. Name and daytime telephone number of person to contact in the United Kingdom
- Mrs. E. Cheetham
020 8560 5847

Warning

After an application for a patent has been filed, the Comptroller of the Patent Office will consider whether publication or communication of the invention should be prohibited or restricted under Section 22 of the Patents Act 1977. You will be informed if it is necessary to prohibit or restrict your invention in this way. Furthermore, if you live in the United Kingdom, Section 23 of the Patents Act 1977 stops you from applying for a patent abroad without first getting written permission from the Patent Office unless an application has been filed at least 6 weeks beforehand in the United Kingdom for a patent for the same invention and either no direction prohibiting publication or communication has been given, or any such direction has been revoked.

Notes

- If you need help to fill in this form or you have any questions, please contact the Patent Office on 0645 500505.
- Write your answers in capital letters using black ink or you may type them.
- If there is not enough space for all the relevant details on any part of this form, please continue on a separate sheet of paper and write "see continuation sheet" in the relevant part(s). Any continuation sheet should be attached to this form.
- Once you have filled in the form you must remember to sign and date it.
- For details of the fee and ways to pay please contact the Patent Office.

Patents Form 1/77

Pharmaceutical Compositions

The present invention relates to solid dosage forms for oral administration of terbinafine.

Terbinafine is known from e.g. EP-A-24587. It belongs to the class of allylamine anti-
5 mycotics. It is acknowledged in the art and is commercially available under the trade name
Lamisil®. Terbinafine is highly active upon both topical and oral administration. While
numerous pharmaceutical compositions for topical and oral administration have been
proposed, there still exists a need for commercially acceptable terbinafine formulations for
10 oral administration with good patient convenience and acceptance, especially for children or
the elderly. One particular difficulty in the formulation of terbinafine in oral pharmaceutical
compositions is its unpleasant, e.g. bitter, taste and/or low physical integrity. Some patients
may suffer from taste disturbance or taste loss.

Applicants have now surprisingly found that pharmaceutically acceptable solid dosage forms
15 of terbinafine for oral administration that have an acceptable taste and prevent taste
disturbance or taste loss can be prepared by coating pharmaceutical compositions
comprising terbinafine as the active agent.

Accordingly, in one aspect the present invention provides coated solid dosage forms for oral
20 administration comprising terbinafine that have taste-masking properties and/or prevent
taste disturbance or taste loss.

Terbinafine may be used e.g. in free base form or in acid addition salt form. An acid addition
salt form may be prepared from the free base form in conventional manner and vice-versa.
25 Examples of suitable acid addition salt form are the hydrochloride, the lactate and the
ascorbate, preferably the hydrochloride.

Suitable coating materials include

- 30 i) pharmaceutically acceptable cellulose derivative cellulose derivatives such as ethyl
cellulose (EC), hydroxypropyl cellulose (HPC), hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC),
hydroxypropylmethyl cellulose phthalate (HPMCP) or cellulose acetate phthalate (CAP),
- ii) poly(meth)acrylates, preferably e.g. a copolymer formed from monomers selected from
the group consisting of methacrylic acid, methacrylic acid esters, acrylic acid and acrylic

acid esters, or e.g. a copolymer formed from butyl methacrylate, (2-dimethylaminoethyl)methacrylate, and methyl methacrylate, e.g. as those known and commercially available under the trade mark Eudragit® from Röhm GmbH. Especially preferred polymers are the 1:1 copolymer formed from monomers selected from the group consisting of methacrylic acid and methacrylic acid lower alkyl esters, such as the 1:1 copolymer formed from methacrylic acid and methyl methacrylate, available under the trade mark Eudragit® L, e.g. Eudragit® L100, and the 1:1 copolymer of methacrylic acid and acrylic acid ethyl ester as known and commercially available under the trade mark Eudragit® L100-55, and the 1:2:1 copolymer formed from butyl methacrylate, (2-dimethylaminoethyl)methacrylate, and methyl methacrylate, available under the trade mark Eudragit® E,

iii) polyvinyl acetate phthalate (PVAP),

iv) polyvinyl alcohols,

v) polyvinylpyrrolidones (PVP),

vi) sugar such as saccharose, glucose, xylit or sorbit, or sugar alcohols,

vii) shellac, and

viii) mixtures thereof.

Preferably, the coating material comprise HPMC, Eudragits or sugar. It has been found that Eudragit E is particularly suitable for coating solid dosage forms comprising terbinafine, in form of the free base as well as in form of its salts, e.g. terbinafine hydrochloride.

Coating materials as hereinabove defined may be used in admixture with other excipients, conventional in coating formulations, for example talcum, magnesium stearate or silicon dioxide, for example synthetic amorphous silicic acid of the Syloid® type (Grace), for example SYLOID 244 FP, or wetting agents, for example sodium dodecyl sulfate or the afore-mentioned polyethylene glycols or sorbates.

The coating materials may comprise additional excipients, for example plasticisers e.g. triethyl citrate, e.g. Citroflex® (e.g. from Morflex), triacetin, various phthalates, e.g. diethyl or dibutyl phthalate, dibutyl sebacate, mixed mono- or di-glycerides of the Myvacet® type (Eastman), for example MYVACET 9-40, the polyethylene glycols mentioned hereinbefore, for example having a molecular weight of approximately from 6000 to 8000, and also

ethylene oxide/propylene oxide block copolymers of the Pluronic® (BASF) or Syriperonic® (ICI) type, pulverulent mould release agents, for example magnesium trisilicate, starch or synthetic amorphous silicic acid of the SYLOID type, for example SYLOID 244 FP.

- 5 Typically, coating weights for coating materials i) to v) range from about 0.5 to about 10 mg/cm² based on the surface area of the uncoated formulation, for example about 1.5 mg/cm². In particularly preferred embodiments, for a 250 mg coated tablet the coat weight is about 2 to 10 mg.
- 10 Typically coating weights for coating materials vi) to vii) range from about 10 to about 200% of core weight, preferably from about 50 to about 100% of core weight.

Terbinafine may be present in an amount of 0.1 to 95%, e.g. 20 to 90%, preferably 30 to 80% by weight based on the total weight of the composition.

15

Solid dosage forms to be coated according to the present invention include, e.g. tablets, pellets or minitabets. Pellets or minitabets may be filled into capsules after coating.

20

The solid dosage forms typically comprise disintegrants e.g. those pharmaceutical excipients which facilitate the disintegration of a solid dosage form when placed in an aqueous environment, and comprise the following:

25

30

- (i) natural starches, such as maize starch, potato starch, and the like, directly compressible starches, e.g. Sta-rx® 1500, modified starches, e.g. carboxymethyl starches and sodium starch glycolate, available as Primojel®, Explotab®, Explosol®, and starch derivatives such as amylose;
- (ii) crosslinked polyvinylpyrrolidones, e.g. crospovidones, e.g. Polyplasdone® XL and Kollidon® CL;
- (iii) alginic acid and sodium alginate;
- (iv) methacrylic acid-divinylbenzene copolymer salts, e.g. Amberlite® IRP-88; and
- (v) cross-linked sodium carboxymethylcellulose, available as e.g. Ac-di-sol®, Primellose®, Pharmace® XL, Explocel®, and Nymcel® ZSX.

Preferred disintegrants include those from classes (i) and (ii), particularly preferred are Sta-rx®, Primojel® and Polyplasdone®.

The disintegrant may be present in an amount of 1 to 50%, e.g. 5 to 40% by weight based on the total weight of the uncoated composition.

5 The compositions of the invention may further comprise further components which are commonly employed in the preparation of dosage forms, e.g. solid dosage forms. These components include, among others, binders, fillers, lubricants, e.g. magnesium stearate, and glidants, e.g. silica.

10 Suitable binders according to the present invention include the following:

(i) modified celluloses, e.g. hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) available as e.g. Pharmacoat® 603;

(ii) polyvinylpyrrolidone available as e.g. Kollidon® or Plasdone®.

Preferred binders include e.g. Pharmacoat®.

15

The binder may be present in an amount of 0.5 to 50%, e.g. 1 to 40%, e.g. 1-25%, e.g. 1 to 15%, preferably 1 to 8% by weight based on the total weight of the uncoated composition.

20 In a further aspect the present invention provides a pharmaceutical composition according to the present invention wherein the ratio of terbinafine : binder may be 1 : 0.01 to 10, e.g. 1 : 0.05 to 5, preferably 1 : 0.1 to 1.

Suitable fillers according to the present invention include excipients known for their properties as filler and plasticizing agents, and include:

25 (i) substantially water insoluble excipients, such as microcrystalline cellulose (which may also be regarded as a weak disintegrant), e.g. Avicel®, Pharnacel®, Emcocel®, Vivapur®, preferably Avicel®;

(ii) substantially water soluble excipients, such as compression sugars, e.g. lactose, sucrose, amylose, dextrose, mannitol, inositol, and the like, preferably lactose; and

30 (iii) calcium hydrogen orthophosphate dihydrate, e.g. Emcompress®.

If present, the filler may be present in an amount of 0.1 to 50%, e.g. 1 to 40%, preferably 5-30% by weight based on the total weight of the uncoated composition.

120
119
In a further aspect the present invention provides a pharmaceutical composition according to the present invention wherein the ratio of terbinafine : filler may be 1 : 0.01 to 100, e.g. 1 : 0.01 to 20, e.g. 1 : 0.01 to 10, preferably 1 : 0.1 to 5.

- 5 In a further aspect the present invention provides a pharmaceutical composition according to the present invention wherein the ratio of terbinafine : disintegrant may be 1 : 0.01 to 20, e.g. 1 : 0.05 to 5, preferably 1 : 0.05 to 1.

- 10 In another aspect, the compositions of the invention further comprise a suitable buffering component, e.g. a salt of an acid that is partially dissociated in aqueous solution, include those which - upon disintegration of the composition in an aqueous medium (e.g. the oral cavity) - are capable of maintaining a pH at which terbinafine remains substantially insoluble, e.g. a pH in acidic range, e.g. a pH of greater than 4, preferably a pH of 5 to 6 on treatment with excess water, e.g. 5 to 100ml. Examples of suitable buffers for use in this invention
15 include carbonate, citrate, acetate, phosphate, phthalate, tartrate salts of the alkali and alkaline earth metal cations, such as sodium, potassium, magnesium and calcium. Preferred buffering agents include e.g. calcium carbonate, trisodium citrate and sodium hydrogen carbonate.

- 20 The buffering agents may be used singly or in any suitable combination for achieving the desired pH and may be of a buffer strength of 0.01 to 1 moles/litre, preferably 0.01 to 0.1 moles/litre.

- The molar ratio of terbinafine to buffering component may be between 0.02 and 10, e.g. 0.2
25 and 10, preferably 0.5 to 5, more preferably 0.5 and 2.

It will be appreciated that the present invention encompasses

- a) in respect of the disintegrant any of components i) to iv) individually or in combination with one or more of the other components i) to iv),
30 b) in respect of the binder and filler any of those specified above individually or in combination,
c) in respect of the buffer any of the buffers specified above individually or in combination.

The compositions may also include one or more further additives or ingredients in an amount of from e.g. 0.01 to 5% by weight based on the total weight of the uncoated composition, for example sweetening agents, e.g. sorbitol, saccharin, aspartame, acesulfame, or sugars, e.g. glucose, fructose or saccharose; flavouring agents, e.g. chocolate, cocoa, banana, strawberry, or vanilla flavour, and so forth.

Determination of workable proportions in any particular instance will generally be within the capability of the man skilled on the art. All indicated proportions and relative weight ranges described above are accordingly to be understood as being indicative of preferred or individually inventive teachings only and not as limiting the invention in its broadest aspect.

Details of any of the excipients of the invention may be found in Fiedler, H. P. "Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete", Editio Cantor Verlag Aulendorf, Aulendorf, 4th revised and expanded edition (1996); "Handbook of Pharmaceutical Excipients", 2nd Edition, Editors A. Wade and P. J. Weller (1994), Joint publication of American Pharmaceutical Association, Washington, USA and The Pharmaceutical Press, London, England; or may be obtained from the relevant manufacturers, the contents of which are hereby incorporated by reference.

In yet another aspect the invention provides a process for the coating of a pharmaceutical composition as defined above using conventional methods, e.g. as described in Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Ed.: Alfonso R. Gennaro, Easton, PA : Mack, 1990, Bauer K., Lehmann K., Osterwald H., Überzogene Arzneiformen, 1988, Wissensch. VG, Stuttgart, the contents of which are incorporated herein. E.g. known methods using apparatus available from Bohle, Lödige, Glatt, Vector, Driam, Manesty or GS coating system, in a conventional non-perforated pan, in a perforated pan by the Accela Cota method, to the submerged sword coating method or fluid bed coating methods may be used.

Additives to sugar or shellac coating commonly used in confectioning may be employed, where appropriate.

The compositions of the present invention thus obtained have an acceptable taste and thus have particularly good patient convenience and patient acceptance due to their increased

ease of administration and ingestion. Furthermore, the compositions of the present invention prevent taste disturbance or taste loss

Thus, the compositions of the present invention, which are conveniently in solid form, e.g. in the form of a coated tablet, coated pellets, coated minitabets, or dragées, preferably in the form of a coated tablet, may be administered as such or, if desired, e.g. with coated pellets or minitabets, dispersed prior to administration in a small amount of a liquid, e.g. water, milk or juice, in e.g. a spoon.

In a further aspect the present invention provides a method of orally administering a coated pharmaceutical composition, said method comprising orally administering to a patient in need of terbinafine therapy a composition according to the present invention.

In addition the composition of the invention show surprisingly high physical and chemical stability, e.g. for up to two or more years. The physical and chemical stability may be tested in conventional manner, e.g. the compositions may be tested as such by measurement of dissolution, disintegration time, by hardness test and/or microscopy, e.g. after storage at room temperature, i.e. at 25°C, and/or after storage at 40°C. The taste of the compositions may be tested in standard clinical studies.

The compositions of this invention are useful for the known indications of terbinafine, e.g. for the following conditions: onychomycosis caused by dermatophyte fungi, tinea capitis, fungal infections of the skin, for the treatment of tinea corporis, tinea cruris, tinea pedis, and yeast infections of the skin caused by the genus Candida, e.g. Candida albicans, systemic mycosis, mycosis by azole-resistant strains, e.g. in combination with a 14-alpha-methyl-dimethylase inhibitor, or infections with Helicobacter pylori.

The composition is particularly effective in treating onychomycosis.

In a further aspect the present invention provides a method for the treatment of fungal infections of the human body, e.g. nails, comprising administering a pharmaceutically effective amount of a pharmaceutical composition according to the present invention to a subject in need of such treatment.

In yet a further aspect the present invention provides the use of a composition according to the present invention in the manufacture of a medicament for the treatment of fungal infections of the human body, in particular of onychomycosis.

- 5 The utility of the pharmaceutical compositions of the present invention may be observed in standard bioavailability tests or standard animal models, for example ascertaining dosages of the present compositions giving blood levels of terbinafine equivalent to blood levels giving a therapeutical effect on administration of known terbinafine oral dosage forms, e.g. a tablet. Typical doses are in the range of 1 mg/kg to 10 mg/kg, e.g. 1.5 mg/kg to 5 mg/kg, or
10 e.g. 3 to 4 mg/kg body weight of terbinafine per day.

The appropriate dosage will, of course, vary depending upon, for example, the host and the nature and severity of the condition being treated. However in general satisfactory results in animals are indicated to be obtained at daily treatments with doses from about 1 mg/kg to
15 about 10 mg/kg animal body weight. In humans an indicated daily dosage is in the range from about 10 mg to about 1000 mg per day, conveniently administered, for example, in divided doses up to four times a day or once daily. Preferred dosages for children weighing < 20 kg may be about 62.5 mg once daily, for children weighing 20 to 40 kg about 125 mg once daily, for children weighing > 40 kg about 250 mg once daily, and for adults from about
20 250 mg to about 500 mg once daily.

Following is a description by way of example only of compositions of the invention.

Example 1

- 25 Tablets according to the invention and of the following composition were prepared by aqueous granulation of a part of the ingredients, mixing with the other ingredients at dry stage, compressing and coating the resultant tablets with an aqueous dispersion of the coating ingredients.

Components	Example 1	
	%	mg/tablet
Terbinafine HCl*	72.1	281.18
HPMC	3.0	11.70

- 9 -

Microcrystalline cellulose	12.4	48.29
Sodium starch glycolate	11.5	44.83
Colloidal silica	0.5	1.95
Magnesium stearate	0.5	1.95
Total (uncoated tablet)	100.0	389.90
Coating:		
Eudragit E PO	67.9	2.90
Sodium dodecyl sulfate	4.8	0.20
Dibutyl sebacate	10.3	0.44
Magnesium stearate	17.0	0.73
Total (coating per tablet)	100.0	4.27
Total (coated tablet)		394.17

*corresponds to 250 mg terbinafine base

Claims

1. A solid dosage form for oral administration comprising terbinafine, having taste-
masking properties and/or preventing taste disturbance or taste loss.
- 5 2. A coated solid dosage form for oral administration comprising terbinafine.
3. A composition according to claim 1 or 2 further comprising a disintegrant.
4. A composition according to any preceding claim wherein the coating comprises HPMC,
Eudragit, or sugar.
5. A composition according to claim 4 wherein the coating comprises Eudragit E.
- 10 6. A composition according to any preceding claim further comprising one or more
component selected from binders, fillers, lubricants, and glidants.
7. A composition according to any preceding claim further comprising a buffer.
8. A pharmaceutical composition according to any preceding claim in form of a tablet,
pellet or minitabiet.
- 15 9. A method for the treatment of fungal infections of the human body comprising
administering a pharmaceutically effective amount of a pharmaceutical composition
according to any preceding claim to a subject in need of such treatment.
10. A method of orally administering a pharmaceutical composition according to any
preceding claim, said method comprising orally administering to a patient in need of
20 terbinafine therapy a composition according to any preceding claim.

Abstract

Coated pharmaceutical compositions for oral administration comprising terbinafine having taste-masking properties and/or preventing taste disturbance or taste loss.

(Emblema)

(Logotipo)

INVERSIONISTA EN LA GENTE

LA OFICINA DE PATENTES

5

La Oficina de Patentes

Concept House

Cardiff Road

10

Newport

Gales del Sur

NP10 8QQ

Yo, el suscrito, siendo un funcionario debidamente
autorizado de acuerdo con la Sección 74(1) y (4) de la Ley de
15 Desregulación y Contratación Externa de 1994, para firmar y
expedir certificados a nombre del Contralor General, mediante la
presente certifico que el anexo es una copia fiel de los
documentos tal como se presentaron originalmente en relación con
la Solicitud de Patente identificada en los mismos.

20

De acuerdo con las Reglas de Patentes (Re-registro de
Sociedades) de 1982, si una sociedad nombrada en este
certificado y en cualesquiera documentos acompañantes, se ha re-
registrado, de acuerdo con la Ley de Sociedades de 1980, con el
25 mismo nombre que aquél con el que se registró inmediatamente

Forma de Patentes 1/77

Forma de Patentes 1/77

antes del re-registro, salvo por la sustitución como, o la
inclusión como, la última parte del nombre con las palabras
"sociedad pública limitada" o sus equivalentes en Galo, las
referencias al nombre de la sociedad en este certificado y en
5 cualesquiera documentos acompañantes, se tratarán como
referencias al nombre con el cual así se re-registró.

De acuerdo con las reglas, las palabras "sociedad
pública limitada" pueden ser reemplazadas por s.p.l., spl,
10 S.P.L., ó SPL.

El re-registro según la Ley de Sociedades no
constituye una nueva entidad legal, sino que meramente sujeta a
la sociedad a ciertas reglas adicionales de la ley de
15 sociedades.

Firma: (Firmado)

Fecha: 09 de julio de 2002

20 (Aparece un sello móvil de la Oficina de Patentes).

125

1/77

23JUL01 E646942-1 D00524

P01/7700 0.00-0117760.9

Ley de Patentes de 1977

5 (Regla 16)

(Aparece un sello ovalado impreso con la siguiente leyenda:

LA OFICINA DE PATENTES

20 DE JULIO DE 2001

10 RECIBIDO PERSONALMENTE).

LA OFICINA DE PATENTES

La Oficina de Patentes

15 Cardiff Road

Newport

Gwent NP10 8QQ

SOLICITUD PARA LA CONCESION DE UNA PATENTE

20 (Ver las notas al reverso de esta forma. También puede obtener un folleto de explicaciones en la Oficina de Patentes, para ayudarle a llenar esta forma).

1. Su referencia: **4-32080P1**

25

Forma de Patentes 1/77

2. Número de Solicitud de Patente:

(La Oficina de Patentes llenará esta parte)

0117760.9

20 JUL 2001

5 3. Nombre completo, domicilio, y código postal de cada
solicitante (subraye todos los apellidos):

NOVARTIS AG

SCHWABENLÄNDER 215

4058 BASEL

10 SUIZA

Número ADP de Patentes (si lo conoce):

7125487002

Si el solicitante es un cuerpo corporativo, dé el país/estado de
su incorporación:

15 SUIZA

4. Título de la invención:

Compuestos Orgánicos

20 5. Nombre de su agente (si tiene alguno):

B. A. YORKE & CO.

AGENTES DE PATENTES AUTORIZADOS

127.

Forma de Patentes 1/77

"Dirección para notificaciones" en el Reino Unido, a donde se debe enviar toda la correspondencia (incluyendo el código postal):

COOMB HOUSE, 7 ST. JOHN'S ROAD

5

ISLEWORTH

MIDDLESEX TW7 6NH

Número ADP de Patentes (si lo conoce):

1800001

10 6. Si está declarando prioridad a partir de una o más solicitudes de patente anteriores, dé el país y la fecha de presentación de cada una de estas solicitudes anteriores, y (si lo conoce) cada número de solicitud:

País: - - -

15 Número de solicitud de prioridad (si lo sabe): - - -

Fecha de presentación (día/mes/año): - - -

7. Si esta solicitud está dividida o se deriva de otra manera de una solicitud anterior del Reino Unido, dé el número y la fecha de presentación de la solicitud anterior:

20

Número de solicitud anterior: - - -

Fecha de presentación (día/mes/año): - - -

Forma de Patentes 1/77

8.)Es una declaración de invención y del derecho de otorgar una patente requerida en apoyo de esta solicitud? (Conteste "Sí" en el caso de que:

- 5 a) cualquier solicitante nombrado en la parte 3 no sea un inventor, ó
- b) haya un inventor que no esté nombrado como un solicitante, ó
- c) cualquier solicitante nombrado sea un cuerpo
- 10 corporativo.

Ver la nota (d)): Sí

9. Anote el número de páginas para cualquiera de los siguientes artículos que esté presentando con esta

15 forma. No cuente las copias del mismo documento.

Páginas de continuación de esta forma --

	Descripción	9
	Reivindicaciones	1
20	Resumen	1
	Dibujo(s)	--

10. Si también está presentando cualquiera de los siguientes, informe cuántas en cada uno de los puntos.

25 Documentos de prioridad: --

Forma de Patentes 1/77

Traducción de documentos de prioridad: --

Declaración de invención y derecho a la concesión de una patente

(Forma de Patentes 7/77): --

Solicitud de examen preliminar y búsqueda (Forma de Patentes

5 9/77): UNA

Solicitud de examen sustantivo (Forma de Patentes 10/77): --

Cualesquiera otros documentos (por favor especifique):

11. Solicitamos la concesión de una patente con base en
10 esta solicitud.

Firma: B. A. Yorke & Co.

(Firmado)

Fecha: 20 de julio de 2001

15 12. Nombre y número telefónico diurno de la persona para
hacer contacto en el Reino Unido:

SRA. E. CHEETHAM

020 8560 5847

20 Advertencia

Después de que se haya presentado una solicitud de
patente, el Contralor de la Oficina de Patentes considerará si
se debe prohibir o restringir la publicación o comunicación de
la invención, de acuerdo con la Sección 22 de la Ley de Patentes
25 de 1977. Se le informará si es necesario prohibir o restringir

Forma de Patentes 1/77

Forma de Patentes 1/77

su invención de esta manera. Además, si usted vive en el Reino Unido, la Sección 23 de la Ley de Patentes de 1977 le impide solicitar una patente en el extranjero sin obtener primero un permiso por escrito de la Oficina de Patentes, a menos que se haya presentado una solicitud cuando menos 6 semanas antes en el Reino Unido para una patente para la misma invención, y no se hayan dado instrucciones que prohíban la publicación o la comunicación, o se hayan revocado dichas instrucciones.

Notas

- 10 a) Si necesita ayuda para llenar esta forma, o tiene alguna pregunta, por favor haga contacto con la Oficina de Patentes al 0645 500505.
- b) Escriba sus respuestas en letras mayúsculas, utilizando tinta negra, o puede mecanografiarlas.
- 15 c) Si no hay suficiente espacio para todos los detalles pertinentes en cualquier parte de esta forma, por favor continúe en una hoja de papel separada, y escriba "ver página de continuación" en las partes pertinentes. Cualquier página de continuación se debe adjuntar a esta forma.
- 20 d) Una vez que haya llenado la forma, debe recordar firmarla y fecharla.
- e) Para los detalles de los derechos y de las maneras de pagar, por favor haga contacto con la Oficina de Patentes.
- 25

Composiciones Farmacéuticas

La presente invención se refiere a formas de dosificación sólida para administración oral de terbinafina.

5 La terbinafina se conoce, por ejemplo, de la Patente Europea Número EP-A-24587. Pertenece a la clase de antimicóticos de alilamina. Está comercialmente disponible bajo la marca comercial registrada Lamisil[®]. La terbinafina es efectiva después de su administración tanto tópica como oral.

10 Mientras las numerosas composiciones farmacéuticas para la administración tópica y oral se ha propuesto, esto todavía existe una necesidad para las formulaciones de terbinafina comercialmente aceptable para la administración oral con paciente conveniente y aceptable, en especial para niños y

15 viejos. Una dificultad particular en la formulación de terbinafina en composiciones farmacéuticas orales no placenteras, por ejemplo amargo, sabor y/o integridad física baja. Algunos pacientes pueden sufrir de alteración de sabor o pérdida de sabor.

20 De manera sorprendente ahora, los solicitantes han encontrado que las formas de dosificación sólida farmacéuticamente aceptable de terbinafina para administración oral que tienen sabor aceptable y previenen la alteración del sabor o la pérdida de sabor se pueden preparar mediante

25 composiciones recubiertas farmacéuticas que comprenden

terbinafina como el ingrediente activo.

De acuerdo con lo anterior, en un aspecto la presente invención proporciona una forma de dosificación sólida recubierta para la administración oral que comprende 5 terbinafina, que tiene propiedades enmascaradoras de sabor y/o previenen las alteraciones de sabor o pérdida de sabor.

La terbinafina se puede utilizar, por ejemplo, en forma de base libre o en forma de sal de adición de ácido. Una forma de sal de adición de ácido se puede preparar a partir de 10 la forma de base libre en la manera convencional y vice-versa. Los ejemplos de forma de sal de adición de ácido son el clorhidrato, el lactato, y el ascorbato, de preferencia el clorhidrato.

Los materiales de recubrimiento adecuados incluyen:

15 i) derivados de celulosa farmacéuticamente aceptables, tales como etilcelulosa (EC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), o ftalato de acetato de celulosa (CAP);

20 ii) poli(meta)acrilatos, de preferencia: por ejemplo un copolímero formado a partir del grupo que consiste de monómeros seleccionados a partir de ácido metacrílico, ésteres del ácido metacrílico, ácido acrílico, y ésteres del ácido acrílico; o por ejemplo un copolímero formado a partir de 25 metacrilato de butilo, metacrilato de (2-dimetilaminoetilo), y

Caso 4-32080/P1

metacrilato de metilo; por ejemplo, como aquellos conocidos y comercialmente disponibles en Röhm GmbH bajo la marca comercial registrada Eudragit^R; Los polímeros especialmente preferidos son los copolímeros 1:1 formados a partir de monómeros seleccionados a partir del grupo que consiste de ácido metacrílico y ésteres de alquilo inferior de ácido metacrílico, tal como copolímero 1:1, formado a partir de ácido metacrílico, y metacrilato de metilo, disponibles bajo la marca comercial Eudragit^R L, por ejemplo Eudragit^R L100, y el copolímero 1:1 de ácido metacrílico, y ésteres de etilo de ácido acrílico como se conoce y está comercialmente disponible bajo la marca comercial Eudragit^R L100-55, y el copolímero formado a partir de metacrilato de butilo, (2-dimetilaminoetil)metacrilato, y metacrilato de metilo, disponible bajo la marca comercial Eudragit^R E,

- iii) ftalato de acetato de polivinilo (PVAP);
- iv) alcoholes polivinílicos;
- v) polivinilpirrolidonas (PVP);
- vi) azúcar, tal como sacarosa, glucosa, xilit o sorbit, o alcoholes de azúcar;
- vii) shellac; y
- viii) mezclas de los mismos.

De preferencia, los materiales de recubrimiento comprenden HPMC, Eudragits, o azúcar. Se ha encontrado que el Eudragit E, es particularmente adecuado para recubrir formas de

dosificación sólidas que comprendan terbinafina en la forma de base libre así como en la forma de sus sales, por ejemplo clorhidrato de terbinafina.

Los materiales de recubrimiento como se definen
5 anteriormente en la presente, se pueden utilizar mezclados con otros excipientes, convencionales en las formulaciones de recubrimiento, por ejemplo talco, estearato de magnesio, o dióxido de silicio, por ejemplo ácido silícico amorfo sintético del tipo Syloid^R (Grace), por ejemplo Syloid^R 244 FP, o agentes
10 humectantes, por ejemplo dodecilsulfato de sodio, o los polietilenglicoles o polisorbatos anteriormente mencionados.

Los materiales de recubrimiento pueden comprender excipientes adicionales, por ejemplo plastificantes, por ejemplo: citrato de trietilo, por ejemplo Citroflex^R (por
15 ejemplo de Morflex); triacetina; diferentes ftalatos, por ejemplo ftalato de dietilo o de dibutilo; sebacato de dibutilo; mono- ó diglicéridos mixtos del tipo Myvacet^R (Eastman), por ejemplo MYVACET 9-40; los polietilenglicoles mencionados anteriormente en la presente, por ejemplo que tengan un peso
20 molecular de aproximadamente 6,000 a 8,000; y también copolímeros de bloque de óxido de etileno/óxido de propileno del tipo Pluronic^R (BASF) o Synperonic^R (ICI); agentes de liberación del molde pulverulentos, por ejemplo trisilicato de magnesio; almidón; o ácido silícico amorfo sintético del tipo
25 SYLOID, por ejemplo SYLOID 244 FP.

Normalmente, los pesos del recubrimiento para los materiales de recubrimiento i) a v) son de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 10 miligramos/centímetro cuadrado, basándose en el área superficial de la formulación no recubierta, por ejemplo son de aproximadamente 1.5 miligramos/centímetro cuadrado. En las modalidades particularmente preferidas, para una tableta recubierta de 250 miligramos, el peso del recubrimiento es de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 miligramos.

Normalmente, los pesos del recubrimiento para los materiales de recubrimiento vi) a vii) son de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 200 por ciento de peso del núcleo, de preferencia de aproximadamente el 50 a aproximadamente el 100 por ciento del peso del núcleo.

La terbinafina puede estar presente en una cantidad del 0.1 al 95 por ciento, por ejemplo del 20 a 90 por ciento, de preferencia del 30 al 80 por ciento en peso, basándose en el peso total de la composición.

Las formas de dosificación sólidas para ser recubiertas de acuerdo con la presente invención incluyen, por ejemplo, tabletas, píldoras, o minitabledas. Las píldoras o minitabledas se pueden hinchar en cápsulas, por ejemplo cápsulas después del recubrimiento.

Las formas de dosificación sólidas normalmente pueden comprender desintegrantes, por ejemplo los excipientes

136
farmacéuticos que faciliten la desintegración de una forma de dosificación sólida cuando se coloque en un medio ambiente acuoso, y pueden comprender los siguientes:

- (i) almidones naturales, tales como almidón de maíz, almidón de papa, y similares; almidones directamente comprimibles, por ejemplo Sta-rx^R 1500; almidones modificados, por ejemplo almidones de carboximetilo y glicolato de almidón de sodio, disponible como Primojel^R; Explotab^R; Explosol^R; y derivados de almidón tales como amilosa;
- 5
- (ii) polivinilpirrolidonas reticuladas, por ejemplo crospovidonas, por ejemplo Polyplasdone^R XL y Kollidon^R CL;
- 10
- (iii) ácido algínico y alginato de sodio;
- (iv) sales de copolímero de ácido metacrílico/divinilbenceno, por ejemplo Amberlite^R IRP-88; y
- 15
- (v) carboximetilcelulosa de sodio reticulada, disponible como, por ejemplo Ac-di-sol^R, Primellose^R, Pharmacel^R XL, Explocel^R, y Nymcel^R ZSX.

Los desintegrantes preferidos incluyen aquéllos de las clases (i) y (ii) anteriores, en particular se prefieren

20 Starx^R, Primojel^R, y Polyplasdone^R.

El desintegrante puede estar presente en una cantidad del 1 al 50 por ciento, por ejemplo del 5 al 40 por ciento en peso, basándose en el peso total de la composición no recubierta.

25 Las composiciones de la invención también pueden

comprender componentes adicionales, los cuales se emplean comúnmente en la preparación de las formas de dosificación, por ejemplo las formas de dosificación sólidas. Estos componentes incluyen, entre otros: aglutinantes; rellenos; lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio; y abrillantadores, por ejemplo sílice.

Los aglutinantes adecuados de acuerdo con la presente invención incluyen los siguientes:

(i) celulosas modificadas, por ejemplo hidroxipropilcelulosa (HPMC), disponible como, por ejemplo, Pharmacoat[®] 603;

(ii) polivinilpirrolidona, disponible como, por ejemplo, Kollidon[®], ó Plasdone[®].

Los aglutinantes preferidos incluyen por ejemplo Pharmacoat[®].

El aglutinante puede estar presente en una cantidad del 0.5 al 50 por ciento, por ejemplo del 1 al 40 por ciento, por ejemplo del 1 al 25 por ciento, por ejemplo del 1 al 15 por ciento, de preferencia del 1 al 8 por ciento en peso, basándose en el peso total de la composición no recubierta.

En un aspecto adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica de acuerdo con la invención en donde la proporción de la terbinafina: aglutinante puede ser de 1:0.01 a 10, por ejemplo de 1:0.05 a 5, de preferencia de 1:0.1 a 1.

Los rellenos adecuados de acuerdo con la presente invención incluyen excipientes conocidos por sus propiedades favorables como agentes de relleno y plastificantes, e incluyen:

5 (i) excipientes sustancialmente insolubles en agua, tales como celulosa microcristalina (que también se puede considerar como un desintegrante débil), por ejemplo Avicel^R, Pharmacel^R, Emcocell^R, Vivapur^R, de preferencia Avicel^R;

 (ii) excipientes sustancialmente solubles en agua,
10 tales como azúcares de compresión, por ejemplo lactosa, sacarosa, amilosa, dextrosa, manitol, inositol, y similares de preferencia lactosa; y

 (iii) dihidrato de ortofosfato ácido de calcio, por ejemplo Emcompress^R.

15 Si están presentes, el relleno puede estar presente en una cantidad del 0.1 al 50 por ciento, por ejemplo d el 1 al 40 por ciento, de preferencia del 5 al 30 por ciento en peso, basándose en el peso total de la composición no recubierta.

 En un aspecto adicional, la presente invención
20 proporciona una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención en donde la proporción de la terbinafina: relleno es de 1:0.01 a 100, por ejemplo de 1:0.01 a 20, de preferencia de por ejemplo 1:0.01 10, de preferencia 1:0.1 a 5.

25 En un aspecto adicional, la presente invención

proporciona una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención, en donde la proporción de terbinafina: desintegrante puede ser 1:0.01 a 20, por ejemplo 1:0.05 a 5, de preferencia 1:0.05 a 1.

5 En otro aspecto las composiciones de la invención pueden comprender además un componente regulador del pH adecuado, por ejemplo una sal de un ácido que se disocie parcialmente en solución acuosa, e incluyen aquellos que - al desintegrarse la composición en un medio acuoso (por ejemplo,
10 la cavidad oral) - sean capaces de mantener un pH en donde la terbinafina permanezca sustancialmente insoluble, por ejemplo un pH en un rango ácido, por ejemplo un pH mayor que 4, de preferencia de 5 a 6, sobre su tratamiento con un exceso de agua, por ejemplo de 5 a 100 mililitros. Los ejemplos de los
15 reguladores adecuados para utilizarse en esta invención incluyen sales de carbonato, citrato, acetato, fosfato, ftalato, tartrato de los cationes de metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como sodio, potasio, magnesio, y calcio. Los agentes reguladores preferidos incluyen, por ejemplo,
20 carbonato de calcio, citrato de trisodio, y carbonato ácido de sodio.

Los agentes reguladores se pueden utilizar individualmente o en cualquier combinación adecuada para alcanzar el pH deseado, y pueden ser de una concentración de
25 regulador de 0.01 a 1 mol/litro, de preferencia de 0.01 a 0.1

mol/litro.

La proporción molar de la terbinafina al componente regulador puede ser de entre 0.02 y 10, por ejemplo de 0.2 a y 10, de preferencia de 0.5 a 5, más preferiblemente de 0.5 y 2.

5 Se apreciará que la presente invención abarca:

a) con respecto al desintegrante, cualquiera de los componentes i) a v) individualmente o en combinación con uno o más de los otros componentes i) a v);

10 b) con respecto al aglutinante y al relleno, cualquiera de los especificados anteriormente, individualmente o en combinación;

c) con respecto al regulador, cualquiera de los reguladores especificados anteriormente, individualmente o en combinación.

15 Las composiciones también pueden incluir uno o más aditivos o ingredientes en una cantidad, por ejemplo, del 0.01 al 5 por ciento en peso, basándose en el peso total de la composición no recubierta, por ejemplo: agentes edulcorantes, por ejemplo sorbitol, sacarina, aspartame, acesulfame, o
20 azúcares tales como glucosa, fructosa, o sacarosa; agentes saborizantes, por ejemplo chocolate, cacao, plátano, fresa, o saborizante de vainilla; etcétera.

La determinación de las proporciones procesables en cualquier instancia particular estará en general dentro de la
25 capacidad del experto en la materia. Todas las proporciones y

Caso 4-32080/P1

GS, se puede utilizar un sistema de recubrimiento en una bandeja no perforada convencional, en una bandeja perforada mediante el método de Accela Cota, al método de recubrimiento de espada sumergida, o se puede utilizar el método de recubrimiento de lecho fluido.

Se pueden utilizar los aditivos a azúcar o shellac recubierto comúnmente utilizados cuando sea apropiado.

Las composiciones de la presente invención así obtenidas, tienen un sabor aceptable, y por lo tanto, tienen una conveniencia y aceptación para el paciente particularmente buena debido a su mayor facilidad de administración e ingestión. Además, las composiciones de la presente invención, previenen la alteración del sabor o la pérdida del sabor.

Por consiguiente, las composiciones de la presente invención, que de una manera conveniente están en una forma sólida, por ejemplo en la forma de una tableta recubierta, gránulos recubiertos, minitabledas, o grageas, de preferencia en la forma de una tableta recubierta o minitabledas recubiertas, se pueden administrar como tales, o, si se desea, por ejemplo con los gránulos o minitabledas recubiertas, se pueden dispersar antes de administrarse en una pequeña cantidad de un líquido, por ejemplo agua, leche, o jugo, por ejemplo en una cuchara.

En adición, las composiciones de la invención muestran una estabilidad física y química sorprendentemente

alta, por ejemplo durante hasta dos o más años. La estabilidad física y química se puede probar de una manera convencional, por ejemplo las composiciones se pueden probar como tales mediante la medición de la disolución, el tiempo de desintegración, mediante la prueba de dureza y/o microscopía, por ejemplo después de almacenarse a temperatura ambiente, es decir, a 25°C, y/o después de almacenarse a 40°C. El sabor de las composiciones se puede probar en estudios clínicos convencionales.

10 Las composiciones de esta invención son útiles para las indicaciones conocidas de la terbinafina, por ejemplo para las siguientes condiciones: onicomycosis ocasionada por hongos dermatofitos, sinusitis fúngica, *tinea capitis*, infecciones fúngicas de la piel, para el tratamiento de *tinea corporis*,
15 *tinea cruris*, *tinea pedis*, e infecciones de levadura de la piel ocasionadas por el género *Candida*, por ejemplo *Candida albicans*, micosis sistémica, micosis por cepas resistentes al azol, por ejemplo en combinación con un inhibidor de 14-alfa-metildimetilasa, o infecciones con *Helicobacter pylori*.

20 Las composiciones son en particular efectivas en el tratamiento de onicomycosis.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de infecciones fúngicas del cuerpo humano, por ejemplo las uñas, el cual
25 comprende administrar una cantidad farmacéuticamente efectiva

de una composición de la presente invención a un sujeto que necesite dicho tratamiento.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de una composición de acuerdo con la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de infecciones fúngicas del cuerpo humano, en particular de onicomycosis.

La utilidad de las composiciones farmacéuticas de la presente invención se puede observar en pruebas de biodisponibilidad convencionales o en modelos animales convencionales, por ejemplo aseverando las dosificaciones de las presentes composiciones que den niveles en sangre de terbinafina equivalentes a los niveles en sangre que den un efecto terapéutico al administrar las formas de dosificación orales de terbinafina conocidas, por ejemplo una tableta. Las dosis típicas están en el rango de 1 miligramo/kilogramo a 10 miligramos/kilogramo, por ejemplo de 1.5 miligramos/kilogramo a 5 miligramos/kilogramo, o, por ejemplo, de 3 a 4 miligramos/kilogramo de peso del cuerpo de equivalente de terbinafina al día.

La dosificación apropiada, por supuesto, variarán dependiendo, por ejemplo, del huésped y de la naturaleza y severidad de la condición que se esté tratando. Sin embargo, en general se indica que se obtienen resultados satisfactorios en animales con tratamientos diarios con dosis de aproximadamente

1 miligramo/kilogramo a aproximadamente 10 miligramos/kilogramo de peso del cuerpo del animal. En los seres humanos, una dosificación diaria indicada está en el rango de aproximadamente 10 miligramos a aproximadamente 1000 miligramos al día, convenientemente administrados, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día o una vez al día. Las dosificaciones preferidas para niños que pesen menos de 20 kilogramos, pueden ser de aproximadamente 62.5 miligramos una vez al día, para niños que pesen de 20 a 40 kilogramos aproximadamente 125 miligramos una vez al día, para niños que pesen más de 40 kilogramos aproximadamente 250 miligramos una vez al día, y para adultos de aproximadamente 250 miligramos a aproximadamente 500 miligramos una vez al día.

Lo siguiente es una descripción a manera sólo de ejemplo de las composiciones de la invención.

Ejemplo 1:

Se preparan tabletas de acuerdo con la invención y la siguiente composición, mediante la granulación acuosa de una parte de los ingredientes, mezclando con los otros ingredientes en la etapa seca, comprimiendo y recubriendo las tabletas resultantes con una dispersión acuosa de los ingredientes de recubrimiento.

Componentes	Cantidades	
	%	mg/tableta
Clorhidrato de terbinafina*	72.1	281.18
HPMC	3.0	11.70
Celulosa microcristalina	12.4	48.29
Glicolato de almidón de sodio	11.5	44.83
Sílice coloidal	0.5	1.95
Estearato de magnesio	0.5	1.95
Total (de la tableta no recubierta)	100.0	389.90
Recubrimiento:		
Eudragit E PO	67.9	2.90
Dodecilsulfato de sodio	4.8	0.20
Sebacato de dibutilo	10.3	0.44
Estearato de magnesio	17.0	0.73
Total (del recubrimiento por tableta)	100.0	4.27
Total (de la tableta recubierta)		394.17

* corresponde a 250 miligramos de terbinafina base.

Reivindicaciones

1. Una forma de dosificación sólida p'ara la administración oral que comprende terbinafina, que tiene
5 propiedades enmascaradoras de sabor, y/o que previenen la alteración de sabor, o pérdida de sabor.

2. Una dosificación sólida recubierta a partir de una administración oral que comprende terbinafina.

3. Una composición de acuerdo con la reivindicación
10 1 o 2, que además comprende un desintegrante.

4. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el recubrimiento comprende HPCM, Eudragit, o azúcar.

5. Una composición de acuerdo con la reivindicación
15 4, en donde el recubrimiento comprende Eudragit E.

6. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que además comprende uno o más componentes seleccionados a partir de aglutinantes, rellenos, lubricantes o abrillantador.

20 7. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que además comprende un regulador.

8. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en forma de una tableta, píldora, o minitableta.

25 9. Un método para el tratamiento de infecciones

Caso 4-32080/P1

fúngicas del cuerpo humano, que comprende administrar una cantidad farmacéuticamente efectiva a una composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones anteriores, a un sujeto que necesite de dicho tratamiento.

- 5 10. Un método para administrar de manera oral una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, comprendiendo este método administrar de manera oral a un paciente que necesite la terapia de terbinafina, una composición de acuerdo con
- 10 cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

15

20

25

5 Resumen:

Las composiciones farmacéuticas recubierta para la
administración oral que comprenden terbinafina que tiene
propiedades enmascaradoras de sabor y/o prevenir la alteración
10 de sabor o pérdida de sabor.



INVESTOR IN PEOPLE

The Patent Office
Concept House
Cardiff Road
Newport
South Wales
NP10 8QQ

I, the undersigned, being an officer duly authorised in accordance with Section 74(1) and (4) of the Deregulation & Contracting Out Act 1994, to sign and issue certificates on behalf of the Comptroller-General, hereby certify that annexed hereto is a true copy of the documents as originally filed in connection with the patent application identified therein.

In accordance with the Patents (Companies Re-registration) Rules 1982, if a company named in this certificate and any accompanying documents has re-registered under the Companies Act 1980 with the same name as that with which it was registered immediately before re-registration save for the substitution as, or inclusion as, the last part of the name of the words "public limited company" or their equivalents in Welsh, references to the name of the company in this certificate and any accompanying documents shall be treated as references to the name with which it is so re-registered.

In accordance with the rules, the words "public limited company" may be replaced by p.l.c., plc, P.L.C. or PLC.

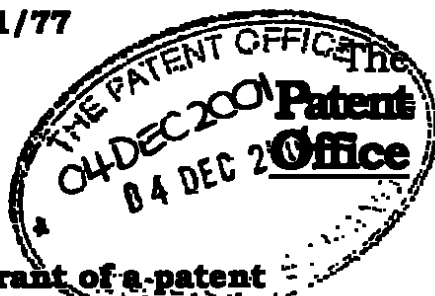
Re-registration under the Companies Act does not constitute a new legal entity but merely subjects the company to certain additional company law rules.

Signed 

Dated 01 JUL 2002

Patents Form 1/77

Patents Act 1977
(Rule 16)



1

151
05 DEC 01 E67948-1 D00528
P017700 0.00 0128993.3

Request for grant of a patent

(See the notes on the back of this form. You can also get an explanatory leaflet from the Patent Office to help you fill in this form)

The Patent Office

Cardiff Road
Newport
Gwent NP10 8QQ

1.	Your reference	4-32080P2		
2.	Patent application number (The Patent Office will fill in this part)	04 DEC 2001		0128993.3
3.	Full name, address and postcode of the or of each applicant (underline all surnames)	NOVARTIS AG LICHTSTRASSE 35 4056 BASEL SWITZERLAND		
	Patent ADP number (if you know it)			
	If the applicant is a corporate body, give the country/state of its incorporation	SWITZERLAND		
4.	Title of invention	Organic Compounds		
5.	Name of your agent (if you have one)			
	"Address for service" in the United Kingdom to which all correspondence should be sent (including the postcode)	B.A. YORKE & CO. CHARTERED PATENT AGENTS COOMB HOUSE, 7 ST. JOHN'S ROAD ISLEWORTH MIDDLESEX TW7 6NH		
	Patents ADP number (if you know it)	1800001		
6.	If you are declaring priority from one ore more earlier patent applications, give the country and the date of filing of the or of each of these earlier applications and (if you know it) the or each application number	Country	Priority application number (if you know it)	Date of filing (day/month/year)
7.	If this application is divided or otherwise derived from an earlier UK application, give the number and the filing date of the earlier application	Number of earlier application	Date of filing (day/month/year)	
8.	Is a statement of inventorship and of right to grant of a patent required in support of this request? (Answer 'Yes' if:	Yes		
	a) any applicant named in part 3 is not an inventor, or			
	b) there is an inventor who is not named as an applicant, or			
	c) any named applicant is a corporate body.			
	(see note (d))			

Patents Form 1/77

Patents Form 1/77

9. Enter the number of sheets for any of the following items you are filing with this form. Do not count copies of the same document

Continuation sheets of this form

Description 11

Claim(s) 1

Abstract 1

Drawing(s)

10. If you are also filing any of the following, state how many against each item.

Priority documents

Translations of priority documents

Statement of inventorship and right to grant of a patent (Patents Form 7/77)

Request for preliminary examination and search (Patents Form 9/77)

Request for substantive examination (Patents Form 10/77)

Any other documents (please specify)

11.

I/We request the grant of a patent on the basis of this application

Signature

Date

B.A. Yorke & Co.

B.A. Yorke & Co.

04 December 2001

12. Name and daytime telephone number of person to contact in the United Kingdom

Mrs. E. Cheetham

020 8560 5847

Warning

After an application for a patent has been filed, the Comptroller of the Patent Office will consider whether publication or communication of the invention should be prohibited or restricted under Section 22 of the Patents Act 1977. You will be informed if it is necessary to prohibit or restrict your invention in this way. Furthermore, if you live in the United Kingdom, Section 23 of the Patents Act 1977 stops you from applying for a patent abroad without first getting written permission from the Patent Office unless an application has been filed at least 6 weeks beforehand in the United Kingdom for a patent for the same invention and either no direction prohibiting publication or communication has been given, or any such direction has been revoked.

Notes

- If you need help to fill in this form or you have any questions, please contact the Patent Office on 0645 500505.
- Write your answers in capital letters using black ink or you may type them.
- If there is not enough space for all the relevant details on any part of this form, please continue on a separate sheet of paper and write "see continuation sheet" in the relevant part(s). Any continuation sheet should be attached to this form.
- Once you have filled in the form you must remember to sign and date it.
- For details of the fee and ways to pay please contact the Patent Office.

Patents Form 1/77

Organic Compounds

The present invention relates to solid dosage forms for oral administration of terbinafine.

Terbinafine is known from e.g. EP-A-24587. It belongs to the class of allylamine anti-mycotics. It is acknowledged in the art and is commercially available under the trade name Lamisil®. Terbinafine is highly active upon both topical and oral administration. While numerous pharmaceutical compositions for topical and oral administration have been proposed, there still exists a need for commercially acceptable terbinafine formulations for oral administration with good patient convenience and acceptance, especially for children or the elderly. One particular difficulty in the formulation of terbinafine in oral pharmaceutical compositions is its unpleasant, e.g. bitter, taste and/or low physical integrity. Some patients may suffer from taste disturbance or taste loss.

Applicants have now surprisingly found that pharmaceutically acceptable solid dosage forms of terbinafine for oral administration that have an acceptable taste and prevent taste disturbance or taste loss can be prepared by coating pharmaceutical compositions comprising terbinafine as the active agent.

Accordingly, in one aspect the present invention provides coated solid dosage forms for oral administration comprising terbinafine that have taste-masking properties and/or prevent taste disturbance or taste loss.

Terbinafine may be used e.g. in free base form or in acid addition salt form. An acid addition salt form may be prepared from the free base form in conventional manner and vice-versa. Examples of suitable acid addition salt form are the hydrochloride, the lactate and the ascorbate, preferably the hydrochloride.

Suitable coating materials include

- i) pharmaceutically acceptable cellulose derivative cellulose derivatives such as ethyl cellulose (EC), hydroxypropyl cellulose (HPC), hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC), hydroxypropylmethyl cellulose phthalate (HPMCP) or cellulose acetate phthalate (CAP),

- ii) poly(meth)acrylates, preferably e.g. a copolymer formed from monomers selected from the group consisting of methacrylic acid, methacrylic acid esters, acrylic acid and acrylic acid esters, or e.g. a copolymer formed from butyl methacrylate, (2-dimethyl-aminoethyl)methacrylate, and methyl methacrylate, e.g. as those known and commercially available under the trade mark Eudragit® from Röhm GmbH. Especially preferred polymers are the 1:1 copolymer formed from monomers selected from the group consisting of methacrylic acid and methacrylic acid lower alkyl esters, such as the 1:1 copolymer formed from methacrylic acid and methyl methacrylate, available under the trade mark Eudragit® L, e.g. Eudragit® L100, and the 1:1 copolymer of methacrylic acid and acrylic acid ethyl ester as known and commercially available under the trade mark Eudragit® L100-55, and the 1:2:1 copolymer formed from butyl methacrylate, (2-dimethylaminoethyl)methacrylate, and methyl methacrylate, available under the trade mark Eudragit® E,
- iii) polyvinyl acetate phthalate (PVAP),
- iv) polyvinyl alcohols,
- v) polyvinylpyrrolidones (PVP),
- vi) sugar such as saccharose, glucose, xylit or sorbit, or sugar alcohols,
- vii) shellac, and
- viii) mixtures thereof.

Preferably, the coating material comprise HPMC, Eudragits or sugar. It has been found that Eudragit E is particularly suitable for coating solid dosage forms comprising terbinafine, in form of the free base as well as in form of its salts, e.g. terbinafine hydrochloride.

Coating materials as hereinabove defined may be used in admixture with other excipients, conventional in coating formulations, for example talcum, magnesium stearate or silicon dioxide, for example synthetic amorphous silicic acid of the Syloid® type (Grace), for example SYLOID 244 FP, or wetting agents, for example sodium dodecyl sulfate or the afore-mentioned polyethylene glycols or sorbates.

The coating materials may comprise additional excipients, for example plasticisers e.g. triethyl citrate, e.g. Citroflex® (e.g. from Morflex), triacetin, various phthalates, e.g. diethyl

or dibutyl phthalate, dibutyl sebacate, mixed mono- or di-glycerides of the Myvacet® type (Eastman), for example MYVACET 9-40, the polyethylene glycols mentioned hereinbefore, for example having a molecular weight of approximately from 6000 to 8000, and also ethylene oxide/propylene oxide block copolymers of the Pluronic® (BASF) or Syriperonic® (ICI) type, pulverulent mould release agents, for example magnesium trisilicate, starch or synthetic amorphous silicic acid of the SYLOID type, for example SYLOID 244 FP.

In one embodiment, the solid dosage forms may be coated by two or more coatings which are applied one after the other. In one aspect, the solid dosage forms may be coated by a first, e.g. protective, coating applied directly upon the solid dosage form, e.g. comprising HPMC, and a second coating applied upon the first coating, e.g. comprising Eudragit®, preferably Eudragit® E. In another aspect, the solid dosage forms may comprise a coating applied upon one of the above mentioned coatings, e.g. comprising colloidal silicon dioxide products, e.g. Aerosil®, which may avoid adhesion of the solid dosage forms.

Typically, overall coating weights for coating materials i) to v) range from about 0.5 to about 10 mg/cm² based on the surface area of the uncoated formulation, e.g. 1 to 4 mg/cm², e.g. about 1.5 mg/cm². In particularly preferred embodiments, for a 250 mg coated tablet the coat weight is about 2 to 10 mg, and for a coated minitabket of about 6.5 mg, the coat weight is about 1 to 2 mg.

Typically, overall coating weights for coating materials vi) to vii) range from about 10 to about 200% of core weight, preferably from about 50 to about 100% of core weight.

Terbinafine may be present in an amount of 0.1 to 95%, e.g. 20 to 90%, preferably 30 to 80% by weight based on the total weight of the composition.

Solid dosage forms to be coated according to the present invention include, e.g. tablets, pellets or minitabkets. Pellets or minitabkets may be filled into capsules, e.g. hard gelatine capsules, after coating. Typically, one administration comprises a plurality of pellets or minitabkets to achieve the desired overall dose of terbinafine per day.

The term "minitablets" within the scope of this application denotes small tablets with an overall weight of approximately 3 to 10 mg, e.g. approximately 4 to 7 mg, e.g. approximately 6 mg, in their uncoated form. The minitablets may have any shape known to the skilled person for tablets, e.g. spherical e.g. with a diameter of about 2 to 4 mm; cyclindrical e.g. having a convex upper face and convex lower face and e.g. with a cylindrical diameter and height independently of each other are from 1 to 2.5 mm; or biconvex minitablets e.g. whose height and diameter are approximately equal and are from 1.5 to 4 mm.

10

The solid dosage forms typically comprise disintegrants e.g. those pharmaceutical excipients which facilitate the disintegration of a solid dosage form when placed in an aqueous environment, and comprise the following:

- (i) natural starches, such as maize starch, potato starch, and the like, directly compressible starches, e.g. Sta-rx® 1500, modified starches, e.g. carboxymethyl starches and sodium starch glycolate, available as Primojel®, Explotab®, Explosol®, and starch derivatives such as amylose;
- (ii) crosslinked polyvinylpyrrolidones, e.g. crospovidones, e.g. Polyplasdone® XL and Kollidon® CL;
- (iii) alginic acid and sodium alginate;
- (iv) methacrylic acid-divinylbenzene copolymer salts, e.g. Amberlite® IRP-88; and
- (v) cross-linked sodium carboxymethylcellulose, available as e.g. Ac-di-sol®, Primellose®, Pharmacel® XL, Explocel®, and Nymcel® ZSX.

Preferred disintegrants include those from classes (i) and (ii), particularly preferred are Sta-rx®, Primojel® and Polyplasdone®.

The disintegrant may be present in an amount of 1 to 50%, e.g. 5 to 40% by weight based on the total weight of the uncoated composition.

30

The compositions of the invention may further comprise further components which are commonly employed in the preparation of dosage forms, e.g. solid dosage forms. These components include, among others, binders, fillers, lubricants, e.g. magnesium stearate,

and glidants, e.g. silica, e.g. in particular colloidal silicon dioxide products as known and commercially available under the trade name Aerosil® (c.f. H.P. Fiedler, loc. cit., 1, pp. 115; Handbook of Pharmaceutical Excipients, loc. cit., pp. 424).

5 Suitable binders according to the present invention include the following:

- (i) modified celluloses, e.g. hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) available as e.g. Pharmacoat® 603;
 - (ii) polyvinylpyrrolidone available as e.g. Kollidon® or Plasdone®.
- Preferred binders include e.g. Pharmacoat®.

10

The binder may be present in an amount of 0.5 to 50%, e.g. 1 to 40%, e.g. 1-25%, e.g. 1 to 15%, preferably 1 to 8% by weight based on the total weight of the uncoated composition.

15 In a further aspect the present invention provides a pharmaceutical composition according to the present invention wherein the ratio of terbinafine : binder may be 1 : 0.01 to 10, e.g. 1 : 0.05 to 5, preferably 1 : 0.1 to 1.

Suitable fillers according to the present invention include excipients known for their properties as filler and plasticizing agents, and include:

- 20 (i) substantially water insoluble excipients, such as microcrystalline cellulose (which may also be regarded as a weak disintegrant), e.g. Avicel®, Pharnacol®, Emcocel®, Vivapur®, preferably Avicel®;
- (ii) substantially water soluble excipients, such as compression sugars, e.g. lactose, sucrose, amylose, dextrose, mannitol, inositol, and the like, preferably lactose; and
- 25 (iii) calcium hydrogen orthophosphate dihydrate, e.g. Emcompress®.

If present, the filler may be present in an amount of 0.1 to 50%, e.g. 1 to 40%, preferably 5-30% by weight based on the total weight of the uncoated composition.

30 In a further aspect the present invention provides a pharmaceutical composition according to the present invention wherein the ratio of terbinafine : filler may be 1 : 0.01 to 100, e.g. 1 : 0.01 to 20, e.g. 1 : 0.01 to 10, preferably 1 : 0.1 to 5.

In a further aspect the present invention provides a pharmaceutical composition according to the present invention wherein the ratio of terbinafine : disintegrant may be 1 : 0.01 to 20, e.g. 1 : 0.05 to 5, preferably 1 : 0.05 to 1.

5 In another aspect, the compositions of the invention further comprise a suitable buffering component, e.g. a salt of an acid that is partially dissociated in aqueous solution, include those which - upon disintegration of the composition in an aqueous medium (e.g. the oral cavity) - are capable of maintaining a pH at which terbinafine remains substantially insoluble, e.g. a pH in acidic range, e.g. a pH of greater than 4, preferably a pH of 5 to 6 on
10 treatment with excess water, e.g. 5 to 100ml. Examples of suitable buffers for use in this invention include carbonate, citrate, acetate, phosphate, phthalate, tartrate salts of the alkali and alkaline earth metal cations, such as sodium, potassium, magnesium and calcium. Preferred buffering agents include e.g. calcium carbonate, trisodium citrate and sodium hydrogen carbonate.

15

The buffering agents may be used singly or in any suitable combination for achieving the desired pH and may be of a buffer strength of 0.01 to 1 moles/litre, preferably 0.01 to 0.1 moles/litre.

20 The molar ratio of terbinafine to buffering component may be between 0.02 and 10, e.g. 0.2 and 10, preferably 0.5 to 5, more preferably 0.5 and 2.

It will be appreciated that the present invention encompasses

- 25 a) in respect of the disintegrant any of components i) to iv) individually or in combination with one or more of the other components i) to iv),
b) in respect of the binder and filler any of those specified above individually or in combination,
c) in respect of the buffer any of the buffers specified above individually or in combination.

30 The compositions may also include one or more further additives or ingredients in an amount of from e.g. 0.01 to 5% by weight based on the total weight of the uncoated composition, for example sweetening agents, e.g. sorbitol, saccharin, aspartame,

acesulfame, or sugars, e.g. glucose, fructose or saccharose; flavouring agents, e.g. chocolate, cocoa, banana, strawberry, or vanilla flavour, and so forth.

5 Determination of workable proportions in any particular instance will generally be within the capability of the man skilled on the art. All indicated proportions and relative weight ranges described above are accordingly to be understood as being indicative of preferred or individually inventive teachings only and not as limiting the invention in its broadest aspect.

10 Details of any of the excipients of the invention may be found in Fiedler, H. P. "Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete", Editio Cantor Verlag Aulendorf, Aulendorf, 4th revised and expanded edition (1996); "Handbook of Pharmaceutical Excipients", 2nd Edition, Editors A. Wade and P. J. Weller (1994), Joint publication of American Pharmaceutical Association, Washington, USA and The Pharmaceutical Press, London, England; or may be obtained from the relevant
15 manufacturers, the contents of which are hereby incorporated by reference.

In yet another aspect the invention provides a process for the coating of a pharmaceutical composition as defined above using conventional methods, e.g. as described in Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Ed.: Alfonso R. Gennaro, Easton, PA :
20 Mack, 1990, Bauer K., Lehmann K., Osterwald H., Überzogene Arzneiformen, 1988, Wissensch. VG, Stuttgart, the contents of which are incorporated herein. E.g. known methods using apparatus available from Bohle, Lödige, Glätt, Vector, Driam, Manesty or GS coating system, in a conventional non-perforated pan, in a perforated pan by the Accela Cota method, to the submerged sword coating method or fluid bed coating methods may be
25 used.

Additives to sugar or shellac coating commonly used in confectioning may be employed, where appropriate.

30 The compositions of the present invention thus obtained have an acceptable taste and thus have particularly good patient convenience and patient acceptance due to their increased ease of administration and ingestion. Furthermore, the compositions of the present invention prevent taste disturbance or taste loss

Thus, the compositions of the present invention, which are conveniently in solid form, e.g. in the form of a coated tablet, coated pellets, coated minitabets, or dragées, preferably in the form of a coated tablet or coated minitabets, may be administered as such or, if desired, e.g. with coated pellets or minitabets, dispersed prior to administration in a small amount of a liquid, e.g. water, milk or juice, in e.g. a spoon.

In a further aspect the present invention provides a method of orally administering a coated pharmaceutical composition, said method comprising orally administering to a patient in need of terbinafine therapy a composition according to the present invention.

In addition the composition of the invention show surprisingly high physical and chemical stability, e.g. for up to two or more years. The physical and chemical stability may be tested in conventional manner, e.g. the compositions may be tested as such by measurement of dissolution, disintegration time, by hardness test and/or microscopy, e.g. after storage at room temperature, i.e. at 25°C, and/or after storage at 40°C. The taste of the compositions may be tested in standard clinical studies.

The compositions of this invention are useful for the known indications of terbinafine, e.g. for the following conditions: onychomycosis caused by dermatophyte fungi, tinea capitis, fungal infections of the skin, for the treatment of tinea corporis, tinea cruris, tinea pedis, and yeast infections of the skin caused by the genus *Candida*, e.g. *Candida albicans*, systemic mycosis, mycosis by azole-resistant strains, e.g. in combination with a 14- α -methyl-dimethylase inhibitor, or infections with *Helicobacter pylori*.

The composition is particularly effective in treating onychomycosis.

In a further aspect the present invention provides a method for the treatment of fungal infections of the human body, e.g. nails, comprising administering a pharmaceutically effective amount of a pharmaceutical composition according to the present invention to a subject in need of such treatment.

In yet a further aspect the present invention provides the use of a composition according to the present invention in the manufacture of a medicament for the treatment of fungal infections of the human body, in particular of onychomycosis.

- 5 The utility of the pharmaceutical compositions of the present invention may be observed in standard bioavailability tests or standard animal models, for example ascertaining dosages of the present compositions giving blood levels of terbinafine equivalent to blood levels giving a therapeutical effect on administration of known terbinafine oral dosage forms, e.g. a tablet. Typical doses are in the range of 1 mg/kg to 10 mg/kg, e.g. 1.5 mg/kg to 5 mg/kg, 10 or e.g. 3 to 4 mg/kg body weight of terbinafine per day.

- The appropriate dosage will, of course, vary depending upon, for example, the host and the nature and severity of the condition being treated. However in general satisfactory results in animals are indicated to be obtained at daily treatments with doses from about 1 mg/kg to 15 about 10 mg/kg animal body weight. In humans an indicated daily dosage is in the range from about 10 mg to about 1000 mg per day, conveniently administered, for example, in divided doses up to four times a day or once daily. Preferred dosages for children weighing < 20 kg may be about 62.5 mg once daily, for children weighing 20 to 40 kg about 125 mg once daily, for children weighing > 40 kg about 250 mg once daily, and for adults from 20 about 250 mg to about 500 mg once daily.

Following is a description by way of example only of compositions of the invention.

Example 1: Tablets

- 25 Tablets according to the invention and of the following composition were prepared by aqueous granulation of a part of the ingredients, mixing with the other ingredients at dry stage, compressing and coating the resultant tablets with an aqueous dispersion of the coating ingredients.

Components	Example 1	
	%	mg/tablet
Terbinafine HCl*	72.1	281.18
HPMC	3.0	11.70
Microcrystalline cellulose	12.4	48.29
Sodium starch glycolate	11.5	44.83
Colloidal silica	0.5	1.95
Magnesium stearate	0.5	1.95
Total (uncoated tablet)	100.0	389.90
Coating:		
Eudragit E PO	67.9	2.90
Sodium dodecyl sulfate	4.8	0.20
Dibutyl sebacate	10.3	0.44
Magnesium stearate	17.0	0.73
Total (coating per tablet)	100.0	4.27
Total (coated tablet)		394.17

*corresponds to 250 mg terbinafine base

Example 2 to 4: Minitablets

- 5 Minitablets according to the invention and of the following compositions were prepared by aqueous granulation of a part of the ingredients, mixing with the other ingredients at dry stage, compressing and coating the resultant minitables with an aqueous dispersion of the coating ingredients.
- 10 Minitablets of examples 2 to 4 are spherical and have a diameter of about 2.0 to 2.1 mm.

Components	Example 2		Example 3		Example 4	
	% of total mass	mg/tablet	% of total mass	mg/tablet	% of total mass	mg/tablet
Terbinafine HCl*	63.8	4.6875	64.2	4.6875	63.4	4.6875
HPMC 603	2.65	0.1950	2.67	0.1950	2.64	0.1950
Microcrystalline cellulose	11.0	0.8050	11.0	0.3325	10.89	0.8050
Sodium carboxymethyl starch	10.2	0.7475	10.2	0.7475	10.11	0.7475
Colloidal silica	0.44	0.0325	0.44	0.0325	0.44	0.0325
Magnesium stearate	0.89	0.0653	0.89	0.0653	0.88	0.0653
Total (uncoated minitabket)		6.5328		6.5328		6.5328
Coating 1:						
HPMC 603	2.14	0.1570	2.15	0.1570	2.26	0.1671
PEG 8000	0.43	0.0314	0.43	0.0314	0.45	0.0334
Silicic acid Syloid 244FP	1.71	0.1256	1.72	0.1256	1.80	0.1331
Coating 2:						
Eudragit E PO	4.27	0.3140	4.30	0.3140	4.52	0.3342
Sodium dodecyl sulfate	0.28	0.0206	0.28	0.0206	0.30	0.0220
Dibutyl sebacate	0.56	0.0413	0.57	0.0413	0.60	0.0440
Magnesium stearate	1.12	0.0825	1.13	0.0825	1.19	0.0880
Coating 3:						
Colloidal silica	0.57	0.0417	-	-	0.49	0.0363
Total (coatings per minitabket)		0.5001		0.4584		0.8581
Total mass (coated minitabket)	100	7.3469	100	7.3052	100	7.3052

*corresponds to 4.17 mg terbinafine base

Claims

1. A coated solid dosage form for oral administration comprising terbinafine.
2. A solid dosage form for oral administration comprising terbinafine, having taste-
5 masking properties and/or preventing taste disturbance or taste loss.
3. A composition according to claim 1 or 2 further comprising a disintegrant.
4. A composition according to any preceding claim wherein the coating comprises HPMC, Eudragit, or sugar.
5. A composition according to claim 4 wherein the coating comprises Eudragit E.
- 10 6. A composition according to any preceding claim further comprising one or more component selected from binders, fillers, lubricants, and glidants.
7. A composition according to any preceding claim further comprising a buffer.
8. A pharmaceutical composition according to any preceding claim in form of a tablet, pellet or minitabiet.
- 15 9. A method for the treatment of fungal infections of the human body comprising administering a pharmaceutically effective amount of a pharmaceutical composition according to any preceding claim to a subject in need of such treatment.
10. A method of orally administering a pharmaceutical composition according to any preceding claim, said method comprising orally administering to a patient in need of
20 terbinafine therapy a composition according to any preceding claim.

Abstract

Coated pharmaceutical compositions for oral administration comprising terbinafine.

Forma de Patentes 1/77

(Emblema)

(Logotipo)

INVERSIONISTA EN LA GENTE

LA OFICINA DE PATENTES

5

La Oficina de Patentes

Concept House

Cardiff Road

10

Newport

Gales del Sur

NP10 8QQ

Yo, el suscrito, siendo un funcionario debidamente
autorizado de acuerdo con la Sección 74(1) y (4) de la Ley de
15 Desregulación y Contratación Externa de 1994, para firmar y
expedir certificados a nombre del Contralor General, mediante la
presente certifico que el anexo es una copia fiel de los
documentos tal como se presentaron originalmente en relación con
la Solicitud de Patente identificada en los mismos.

20

De acuerdo con las Reglas de Patentes (Re-registro de
Sociedades) de 1982, si una sociedad nombrada en este
certificado y en cualesquiera documentos acompañantes, se ha re-
registrado, de acuerdo con la Ley de Sociedades de 1980, con el
25 mismo nombre que aquél con el que se registró inmediatamente

Forma de Patentes 1/77

Forma de Patentes 1/77

antes del re-registro, salvo por la sustitución como, o la
inclusión como, la última parte del nombre con las palabras
"sociedad pública limitada" o sus equivalentes en Galo, las
referencias al nombre de la sociedad en este certificado y en
5 cualesquiera documentos acompañantes, se tratarán como
referencias al nombre con el cual así se re-registró.

De acuerdo con las reglas, las palabras "sociedad
pública limitada" pueden ser reemplazadas por s.p.l., spl,
10 S.P.L., ó SPL.

El re-registro según la Ley de Sociedades no
constituye una nueva entidad legal, sino que meramente sujeta a
la sociedad a ciertas reglas adicionales de la ley de
15 sociedades.

Firma: (Firmado)

Fecha: 01 de julio de 2002

20 (Aparece un sello móvil de la Oficina de Patentes).

1/77

?=çç?aççç?i??°ç?≡°çç?0?|?°DS?

05DEC01 E679448-1 D00524

P01/7700 0.00-0128993.3

5 **Ley de Patentes de 1977**

(Regla 16)

(Aparece un sello ovalado impreso con la siguiente leyenda:

LA OFICINA DE PATENTES

10 04 DE DICIEMBRE DE 2001

RECIBIDO PERSONALMENTE).

LA OFICINA DE PATENTES

15

La Oficina de Patentes

Cardiff Road

Newport

Gwent NP10 8QQ

20 **SOLICITUD PARA LA CONCESION DE UNA PATENTE**

(Ver las notas al reverso de esta forma. También puede obtener un folleto de explicaciones en la Oficina de Patentes, para ayudarle a llenar esta forma).

25 1. Su referencia: **4-32080P2**

Forma de Patentes 1/77

168

Forma de Patentes 1/77

2. Número de Solicitud de Patente:

(La Oficina de Patentes llenará esta parte)

0128993.3

5

04 DIC 2001

3. Nombre completo, domicilio, y código postal de cada
solicitante (subraye todos los apellidos):

NOVARTIS AG

SCHWABENLÄUTER 215

10

4056 BASEL

SUIZA

Número ADP de Patentes (si lo conoce):

7125487005

Si el solicitante es un cuerpo corporativo, dé el país/estado de
su incorporación:

15

SUIZA

4. Título de la invención:

Compuestos Orgánicos

20

5. Nombre de su agente (si tiene alguno):

B. A. YORKE & CO.

AGENTES DE PATENTES AUTORIZADOS

Forma de Patentes 1/77

"Dirección para notificaciones" en el Reino Unido, a donde se debe enviar toda la correspondencia (incluyendo el código postal):

COOMB HOUSE, 7 ST. JOHN'S ROAD

5

ISLEWORTH

MIDDLESEX TW7 6NH

Número ADP de Patentes (si lo conoce):

1800001

10 6. Si está declarando prioridad a partir de una o más solicitudes de patente anteriores, dé el país y la fecha de presentación de cada una de estas solicitudes anteriores, y (si lo conoce) cada número de solicitud:

País: - - -

15 Número de solicitud de prioridad (si lo sabe): - - -

Fecha de presentación (día/mes/año): - - -

7. Si esta solicitud está dividida o se deriva de otra manera de una solicitud anterior del Reino Unido, dé el número y la fecha de presentación de la solicitud anterior:

20

Número de solicitud anterior: - - -

Fecha de presentación (día/mes/año): - - -

Forma de Patentes 1/77

8.)Es una declaración de invención y del derecho de otorgar una patente requerida en apoyo de esta solicitud? (Conteste "Sí" en el caso de que:

5 a) cualquier solicitante nombrado en la parte 3 no sea un inventor, ó

b) haya un inventor que no esté nombrado como un solicitante, ó

c) cualquier solicitante nombrado sea un cuerpo corporativo.

Ver la nota (d)): Sí

9. Anote el número de páginas para cualquiera de los siguientes artículos que esté presentando con esta forma. No cuente las copias del mismo documento.

Páginas de continuación de esta forma	--
Descripción	11
Reivindicaciones	1
Resumen	1
Dibujo(s)	--

10. Si también está presentando cualquiera de los siguientes, informe cuántas en cada uno de los puntos.

25 Documentos de prioridad: --

Forma de Patentes 1/77

Traducción de documentos de prioridad: --

Declaración de invención y derecho a la concesión de una patente

(Forma de Patentes 7/77): --

Solicitud de examen preliminar y búsqueda (Forma de Patentes

5 9/77): --

Solicitud de examen sustantivo (Forma de Patentes 10/77): --

Cualesquiera otros documentos (por favor especifique):

11. Solicitamos la concesión de una patente con base en
10 esta solicitud.

Firma: B. A. Yorke & Co.

(Firmado)

Fecha: 04 de diciembre de 2001

15 12. Nombre y número telefónico diurno de la persona para
hacer contacto en el Reino Unido:

SRA. E. CHEETHAM

020 8560 5847

20 Advertencia

Después de que se haya presentado una solicitud de
patente, el Contralor de la Oficina de Patentes considerará si
se debe prohibir o restringir la publicación o comunicación de
la invención, de acuerdo con la Sección 22 de la Ley de Patentes
25 de 1977. Se le informará si es necesario prohibir o restringir

Forma de Patentes 1/77

Forma de Patentes 1/77

su invención de esta manera. Además, si usted vive en el Reino Unido, la Sección 23 de la Ley de Patentes de 1977 le impide solicitar una patente en el extranjero sin obtener primero un permiso por escrito de la Oficina de Patentes, a menos que se
5 haya presentado una solicitud cuando menos 6 semanas antes en el Reino Unido para una patente para la misma invención, y no se hayan dado instrucciones que prohíban la publicación o la comunicación, o se hayan revocado dichas instrucciones.

Notas

- 10 a) Si necesita ayuda para llenar esta forma, o tiene alguna pregunta, por favor haga contacto con la Oficina de Patentes al 0645 500505.
- b) Escriba sus respuestas en letras mayúsculas, utilizando tinta negra, o puede mecanografiarlas.
- 15 c) Si no hay suficiente espacio para todos los detalles pertinentes en cualquier parte de esta forma, por favor continúe en una hoja de papel separada, y escriba "ver página de continuación" en las partes pertinentes. Cualquier página de continuación se debe
20 adjuntar a esta forma.
- d) Una vez que haya llenado la forma, debe recordar firmarla y fecharla.
- e) Para los detalles de los derechos y de las maneras de pagar, por favor haga contacto con la Oficina de
25 Patentes.

Compuestos Orgánicos

La presente invención se refiere a formas de dosificación sólida para administración oral de terbinafina.

5 La terbinafina se conoce, por ejemplo, de la Patente Europea Número EP-A-24587. Pertenece a la clase de antimicóticos de alilamina. Está comercialmente disponible bajo la marca comercial registrada Lamisil[®]. La terbinafina es efectiva después de su administración tanto tópica como oral.

10 Mientras las numerosas composiciones farmacéuticas para la administración tópica y oral se ha propuesto, esto todavía existe una necesidad para las formulaciones de terbinafina comercialmente aceptable para la administración oral con paciente conveniente y aceptable, en especial para niños y

15 viejos. Una dificultad particular en la formulación de terbinafina en composiciones farmacéuticas orales no placenteras, por ejemplo amargo, sabor y/o integridad física baja. Algunos pacientes pueden sufrir de alteración de sabor o pérdida de sabor.

20 De manera sorprendente ahora, los solicitantes han encontrado que las formas de dosificación sólida farmacéuticamente aceptable de terbinafina para administración oral que tienen sabor aceptable y previenen la alteración del sabor o la pérdida de sabor se pueden preparar mediante

25 composiciones recubiertas farmacéuticas que comprenden

Caso 4-32080/P2

terbinafina como el ingrediente activo.

De acuerdo con lo anterior, en un aspecto la presente invención proporciona una forma de dosificación sólida recubierta para la administración oral que comprende 5 terbinafina, que tiene propiedades enmascaradoras de sabor y/o previenen las alteraciones de sabor o pérdida de sabor.

La terbinafina se puede utilizar, por ejemplo, en forma de base libre o en forma de sal de adición de ácido. Una forma de sal de adición de ácido se puede preparar a partir de 10 la forma de base libre en la manera convencional y vice-versa. Los ejemplos de forma de sal de adición de ácido son el clorhidrato, el lactato, y el ascorbato, de preferencia el clorhidrato.

15 Los materiales de recubrimiento adecuados incluyen:

i) derivados de celulosa farmacéuticamente aceptables, tales como etilcelulosa (EC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), ftalato de 20 hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), o ftalato de acetato de celulosa (CAP);

ii) poli(meta)acrilatos, de preferencia: por ejemplo un copolímero formado a partir del grupo que consiste de monómeros seleccionados a partir de ácido metacrílico, ésteres 25 del ácido metacrílico, ácido acrílico, y ésteres del ácido

Caso 4-32080/P2

acrílico; o por ejemplo un copolímero formado a partir de metacrilato de butilo, metacrilato de (2-dimetilaminoetilo), y metacrilato de metilo; por ejemplo, como aquellos conocidos y comercialmente disponibles en Röhm GmbH bajo la marca comercial registrada Eudragit[®]; Los polímeros especialmente preferidos son los copolímeros 1:1 formados a partir de monómeros seleccionados a partir del grupo que consiste de ácido metacrílico y ésteres de alquilo inferior de ácido metacrílico, tal como copolímero 1:1, formado a partir de ácido metacrílico, y metacrilato de metilo, disponibles bajo la marca comercial Eudragit[®] L, por ejemplo Eudragit[®] L100, y el copolímero 1:1 de ácido metacrílico, y ésteres de etilo de ácido acrílico como se conoce y está comercialmente disponible bajo la marca comercial Eudragit[®] L100-55, y el copolímero formado a partir de metacrilato de butilo, (2-dimetilaminoetil)metacrilato, y metacrilato de metilo, disponible bajo la marca comercial Eudragit[®] E,

iii) ftalato de acetato de polivinilo (PVAP);

iv) alcoholes polivinílicos;

v) polivinilpirrolidonas (PVP);

vi) azúcar, tal como sacarosa, glucosa, xilit o sorbit, o alcoholes de azúcar;

vii) shellac; y

viii) mezclas de los mismos.

De preferencia, los materiales de recubrimiento comprenden HPMC, Eudragits, o azúcar. Se ha encontrado que el Eudragit E, es particularmente adecuado para recubrir formas de dosificación sólidas que comprendan terbinafina en la forma de base libre así como en la forma de sus sales, por ejemplo clorhidrato de terbinafina.

Los materiales de recubrimiento como se definen anteriormente en la presente, se pueden utilizar mezclados con otros excipientes, convencionales en las formulaciones de recubrimiento, por ejemplo talco, estearato de magnesio, o dióxido de silicio, por ejemplo ácido silícico amorfo sintético del tipo Syloid^R (Grace), por ejemplo Syloid^R 244 FP, o agentes humectantes, por ejemplo dodecilsulfato de sodio, o los polietilenglicoles o polisorbatos anteriormente mencionados.

Los materiales de recubrimiento pueden comprender excipientes adicionales, por ejemplo plastificantes, por ejemplo: citrato de trietilo, por ejemplo Citroflex^R (por ejemplo de Morflex); triacetina; diferentes ftalatos, por ejemplo ftalato de dietilo o de dibutilo; sebacato de dibutilo; mono- ó diglicéridos mixtos del tipo Myvacet^R (Eastman), por ejemplo MYVACET 9-40; los polietilenglicoles mencionados anteriormente en la presente, por ejemplo que tengan un peso molecular de aproximadamente 6,000 a 8,000; y también copolímeros de bloque de óxido de etileno/óxido de propileno del tipo Pluronic^R (BASF) o Synperonic^R (ICI); agentes de

liberación del molde pulverulentos, por ejemplo trisilicato de magnesio; almidón; o ácido silícico amorfo sintético del tipo SYLOID, por ejemplo SYLOID 244 FP.

En una modalidad, las formas de dosificación sólidas se pueden recubrir con dos o más recubrimientos, los cuales se aplican uno después del otro. En un aspecto, las formas de dosificación sólidas se pueden recubrir con un primer recubrimiento por ejemplo protector aplicado directamente a la forma de dosificación sólida, por ejemplo comprendiendo HPMC, y un segundo recubrimiento aplicado sobre el primer recubrimiento, por ejemplo comprendiendo Eudragit^R, de preferencia Eudragit^R E. En otro aspecto, las formas de dosificación sólidas pueden comprender un recubrimiento adicional, uno de los recubrimientos anteriormente mencionados, por ejemplo comprendiendo un producto de dióxido de silicio coloidal, por ejemplo Aerosil^R, que puede evitar la adhesión de las formas de dosificación sólidas.

Normalmente, los pesos globales del recubrimiento para los materiales de recubrimiento i) a v) son de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 10 miligramos/centímetro cuadrado, basándose en el área superficial de la formulación no recubierta, por ejemplo de aproximadamente 1 a 4 miligramos/centímetro cuadrado, por ejemplo son de aproximadamente 1.5 miligramos/centímetro cuadrado. En las modalidades particularmente preferidas, para una tableta

Caso 4-32080/P2

recubierta de 250 miligramos, el peso del recubrimiento es de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 miligramos, y para una minitableta recubierta de aproximadamente 6.5 miligramos de terbinafina, el peso del recubrimiento es de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 miligramos.

Normalmente, los pesos globales del recubrimiento para los materiales de recubrimiento vi) a vii) son de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 200 por ciento de peso del núcleo, de preferencia de aproximadamente el 50 a aproximadamente el 100 por ciento del peso del núcleo.

La terbinafina puede estar presente en una cantidad del 0.1 al 95 por ciento, por ejemplo del 20 a 90 por ciento, de preferencia del 30 al 80 por ciento en peso, basándose en el peso total de la composición.

Las formas de dosificación sólidas para ser recubiertas de acuerdo con la presente invención incluyen, por ejemplo, tabletas, píldoras, o minitabledas. Las píldoras o minitabledas se pueden hinchar en cápsulas, por ejemplo cápsulas de gelatina dura, después del recubrimiento. Normalmente, una administración comprende una pluralidad de píldoras o minitabledas para permitir el total de la dosis deseado de terbinafina al día.

El término "minitabledas" dentro del alcance de esta solicitud denota tabletas pequeñas con un peso total de aproximadamente 3 a 10 miligramos, por ejemplo de

aproximadamente 4 a 7 miligramos, por ejemplo de
aproximadamente 6 miligramos, en su forma recubierta. Las
minitables pueden tener cualquier forma conocida a la persona
experta para tabletas, por ejemplo, esférica, por ejemplo, con
5 un diámetro de aproximadamente 2 a 4 milímetros; cilíndrica,
por ejemplo, teniendo una cara convexa superior, y cara convexa
inferior, y por ejemplo con un diámetro cilíndrico, y peso de
manera independiente de cada uno son de 1 a 2.5 milímetros; o
minitables biconvexas, por ejemplo, cuyo peso y diámetro son
10 aproximadamente igual y son de 1.5 a 4 milímetros.

Las formas de dosificación sólidas normalmente pueden
comprender desintegrantes, por ejemplo los excipientes
farmacéuticos que faciliten la desintegración de una forma de
dosificación sólida cuando se coloque en un medio ambiente
15 acuoso, y pueden comprender los siguientes:

(i) almidones naturales, tales como almidón de maíz,
almidón de papa, y similares; almidones directamente
comprimibles, por ejemplo Sta-rx^R 1500; almidones modificados,
por ejemplo almidones de carboximetilo y glicolato de almidón
20 de sodio, disponible como Primojel^R; Explotab^R; Explosol^R; y
derivados de almidón tales como amilosa;

(ii) polivinilpirrolidonas reticuladas, por ejemplo
crospovidonas, por ejemplo Polyplasdone^R XL y Kollidon^R CL;

(iii) ácido algínico y alginato de sodio;

25 (iv) sales de copolímero de ácido

Caso 4-32080/P2

metacrílico/divinilbenceno, por ejemplo Amberlite^R IRP-88; y

(v) carboximetilcelulosa de sodio reticulada, disponible como, por ejemplo Ac-di-sol^R, Primellose^R, Pharmacel^R XL, Explocel^R, y Nymcel^R ZSX.

5 Los desintegrantes preferidos incluyen aquéllos de las clases (i) y (ii) anteriores, en particular se prefieren Starx^R, Primojel^R, y Polyplasdone^R.

El desintegrante puede estar presente en una cantidad del 1 al 50 por ciento, por ejemplo del 5 al 40 por ciento en
10 peso, basándose en el peso total de la composición no recubierta.

Las composiciones de la invención también pueden comprender componentes adicionales, los cuales se emplean comúnmente en la preparación de las formas de dosificación, por
15 ejemplo las formas de dosificación sólidas. Estos componentes incluyen, entre otros: aglutinantes; rellenos; lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio; y abrillantadores, por ejemplo sílice, por ejemplo en particular productos de dióxido de silicio coloidal como se conoce y está disponible bajo la marca
20 comercial Aerosil^R (ver H.P. Fiedler, loc. cit., página 115; Handbook of Pharmaceutical Excipients, loc. cit., página 424).

Los aglutinantes adecuados de acuerdo con la presente invención incluyen los siguientes:

Caso 4-32080/P2

(i) celulosas modificadas, por ejemplo hidroxipropilcelulosa (HPMC), disponible como, por ejemplo, Pharmacoat^R 603;

(ii) polivinilpirrolidona, disponible como, por ejemplo, Kollidon^R, ó Plasdone^R.

Los aglutinantes preferidos incluyen por ejemplo Pharmacoat^R.

El aglutinante puede estar presente en una cantidad del 0.5 al 50 por ciento, por ejemplo del 1 al 40 por ciento, por ejemplo del 1 al 25 por ciento, por ejemplo del 1 al 15 por ciento, de preferencia del 1 al 8 por ciento en peso, basándose en el peso total de la composición no recubierta.

En un aspecto adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica de acuerdo con la invención en donde la proporción de la terbinafina: aglutinante puede ser de 1:0.01 a 10, por ejemplo de 1:0.05 a 5, de preferencia de 1:0.1 a 1.

Los rellenos adecuados de acuerdo con la presente invención incluyen excipientes conocidos por sus propiedades favorables como agentes de relleno y plastificantes, e incluyen:

(i) excipientes sustancialmente insolubles en agua, tales como celulosa microcristalina (que también se puede

considerar como un desintegrante débil), por ejemplo Avicel[®], Pharmacel[®], Emcocell[®], Vivapur[®], de preferencia Avicel[®];

(ii) excipientes sustancialmente solubles en agua, tales como azúcares de compresión, por ejemplo lactosa, 5 sacarosa, amilosa, dextrosa, manitol, inositol, y similares de preferencia lactosa; y

(iii) dihidrato de ortofosfato ácido de calcio, por ejemplo Emcompress[®].

Si están presentes, el relleno puede estar presente 10 en una cantidad del 0.1 al 50 por ciento, por ejemplo del 1 al 40 por ciento, de preferencia del 5 al 30 por ciento en peso, basándose en el peso total de la composición no recubierta.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una composición farmacéutica de acuerdo con la 15 presente invención en donde la proporción de la terbinafina: relleno es de 1:0.01 a 100, por ejemplo de 1:0.01 a 20, de preferencia de por ejemplo 1:0.01 10, de preferencia 1:0.1 a 5.

En un aspecto adicional, la presente invención 20 proporciona una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención, en donde la proporción de terbinafina: desintegrante puede ser 1:0.01 a 20, por ejemplo 1:0.05 a 5, de preferencia 1:0.05 a 1.

En otro aspecto las composiciones de la invención 25 pueden comprender además un componente regulador del pH

183

adecuado, por ejemplo una sal de un ácido que se disocie parcialmente en solución acuosa, e incluyen aquellos que - al desintegrarse la composición en un medio acuoso (por ejemplo, la cavidad oral) - sean capaces de mantener un pH en donde la

5 terbinafina permanezca sustancialmente insoluble, por ejemplo un pH en un rango ácido, por ejemplo un pH mayor que 4, de preferencia de 5 a 6, sobre su tratamiento con un exceso de agua, por ejemplo de 5 a 100 mililitros. Los ejemplos de los reguladores adecuados para utilizarse en esta invención

10 incluyen sales de carbonato, citrato, acetato, fosfato, ftalato, tartrato de los cationes de metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como sodio, potasio, magnesio, y calcio. Los agentes reguladores preferidos incluyen, por ejemplo, carbonato de calcio, citrato de trisodio, y carbonato ácido de

15 sodio.

Los agentes reguladores se pueden utilizar individualmente o en cualquier combinación adecuada para alcanzar el pH deseado, y pueden ser de una concentración de regulador de 0.01 a 1 mol/litro, de preferencia de 0.01 a 0.1

20 mol/litro.

La proporción molar de la terbinafina al componente regulador puede ser de entre 0.02 y 10, por ejemplo de 0.2 a y 10, de preferencia de 0.5 a 5, más preferiblemente de 0.5 y 2.

25 Se apreciará que la presente invención abarca:

184

a) con respecto al desintegrante, cualquiera de los componentes i) a v) individualmente o en combinación con uno o más de los otros componentes i) a v);

b) con respecto al aglutinante y al relleno, cualquiera de los especificados anteriormente, individualmente o en combinación;

c) con respecto al regulador, cualquiera de los reguladores especificados anteriormente, individualmente o en combinación.

10 Las composiciones también pueden incluir uno o más aditivos o ingredientes en una cantidad, por ejemplo, del 0.01 al 5 por ciento en peso, basándose en el peso total de la composición no recubierta, por ejemplo: agentes edulcorantes, por ejemplo sorbitol, sacarina, aspartame, acesulfame, o
15 azúcares tales como glucosa, fructosa, o sacarosa; agentes saborizantes, por ejemplo chocolate, cacao, plátano, fresa, o saborizante de vainilla; etcétera.

La determinación de las proporciones procesables en cualquier instancia particular estará en general dentro de la
20 capacidad del experto en la materia. Todas las proporciones y rangos de peso relativos indicados descritos anteriormente, de acuerdo con lo anterior, se entenderán como indicativos de las enseñanzas preferidas o individualmente inventivas solamente, y no para limitar la invención en su aspecto más amplio.

25 Los detalles de cualquiera de los excipientes de la

invención se pueden encontrar en Fiedler H.P., "Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete", Editio Cantor Verlag Aulendorf, Aulendorf, 4ª Edición revisada y expandida (1996); o en "Handbook of Pharmaceutical Excipients", 2ª Edición, Editores A. Wade y P.J. Weller (1994), publicación conjunta de American Pharmaceutical Association, Washington, E.U.A., y The Pharmaceutical Press, Londres, Inglaterra; o se pueden obtener de los folletos de los fabricantes pertinentes, cuyo contenido se incorpora a la presente como referencia.

En todavía otro aspecto, la invención proporciona un proceso para el recubrimiento de una composición farmacéutica como se define anteriormente, utilizando métodos convencionales, por ejemplo como se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Edición, Editor Alfonso R. Gennaro, Easton, PA: Mack 1990; y en Bauer K. Lohmann K., Osterwald H., Überzogene Arzneiformen 1988, Wissensch. VG, Stuttgart; el contenido de los cuales se incorpora a la presente. Por ejemplo, métodos conocidos utilizando aparatos disponibles de Bohle, Lödige, Glatt, Vector, Driam, Manesty, o GS, se puede utilizar un sistema de recubrimiento en una bandeja no perforada convencional, en una bandeja perforada mediante el método de Accela Cota, al método de recubrimiento de espada sumergida, o se puede utilizar el método de recubrimiento de lecho fluido.

Caso 4-32080/P2

Se pueden utilizar los aditivos a azúcar o shellac recubierto comúnmente utilizados cuando sea apropiado.

Las composiciones de la presente invención así obtenidas, tienen un sabor aceptable, y por lo tanto, tienen una conveniencia y aceptación para el paciente particularmente buena debido a su mayor facilidad de administración e ingestión. Además, las composiciones de la presente invención, previenen la alteración del sabor o la pérdida del sabor.

Por consiguiente, las composiciones de la presente invención, que de una manera conveniente están en una forma sólida, por ejemplo en la forma de una tableta recubierta, gránulos recubiertos, minitabledas, o grageas, de preferencia en la forma de una tableta recubierta o minitabledas recubiertas, se pueden administrar como tales, o, si se desea, por ejemplo con los gránulos o minitabledas recubiertas, se pueden dispersar antes de administrarse en una pequeña cantidad de un líquido, por ejemplo agua, leche, o jugo, por ejemplo en una cuchara.

En adición, las composiciones de la invención muestran una estabilidad física y química sorprendentemente alta, por ejemplo durante hasta dos o más años. La estabilidad física y química se puede probar de una manera convencional, por ejemplo las composiciones se pueden probar como tales mediante la medición de la disolución, el tiempo de desintegración, mediante la prueba de dureza y/o microscopía,

Caso 4-32080/P2

por ejemplo después de almacenarse a temperatura ambiente, es decir, a 25°C, y/o después de almacenarse a 40°C. El sabor de las composiciones se puede probar en estudios clínicos convencionales.

5 Las composiciones de esta invención son útiles para las indicaciones conocidas de la terbinafina, por ejemplo para las siguientes condiciones: onicomycosis ocasionada por hongos dermatofitos, sinusitis fúngica, *tinea capitis*, infecciones fúngicas de la piel, para el tratamiento de *tinea corporis*,
10 *tinea cruris*, *tinea pedis*, e infecciones de levadura de la piel ocasionadas por el género *Candida*, por ejemplo *Candida albicans*, micosis sistémica, micosis por cepas resistentes al azol, por ejemplo en combinación con un inhibidor de 14-alfa-metildimetilasa, o infecciones con *Helicobacter pylori*.

15 Las composiciones son en particular efectivas en el tratamiento de onicomycosis.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de infecciones fúngicas del cuerpo humano, por ejemplo las uñas, el cual
20 comprende administrar una cantidad farmacéuticamente efectiva de una composición de la presente invención a un sujeto que necesite dicho tratamiento.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de una composición de acuerdo con la
25 presente invención en la fabricación de un medicamento para el

tratamiento de infecciones fúngicas del cuerpo humano, en particular de onicomycosis.

La utilidad de las composiciones farmacéuticas de la presente invención se puede observar en pruebas de biodisponibilidad convencionales o en modelos animales convencionales, por ejemplo aseverando las dosificaciones de las presentes composiciones que den niveles en sangre de terbinafina equivalentes a los niveles en sangre que den un efecto terapéutico al administrar las formas de dosificación orales de terbinafina conocidas, por ejemplo una tableta. Las dosis típicas están en el rango de 1 miligramo/kilogramo a 10 miligramos/kilogramo, por ejemplo de 1.5 miligramos/kilogramo a 5 miligramos/kilogramo, o, por ejemplo, de 3 a 4 miligramos/kilogramo de peso del cuerpo de equivalente de terbinafina al día.

La dosificación apropiada, por supuesto, variarán dependiendo, por ejemplo, del huésped y de la naturaleza y severidad de la condición que se esté tratando. Sin embargo, en general se indica que se obtienen resultados satisfactorios en animales con tratamientos diarios con dosis de aproximadamente 1 miligramo/kilogramo a aproximadamente 10 miligramos/kilogramo de peso del cuerpo del animal. En los seres humanos, una dosificación diaria indicada está en el rango de aproximadamente 10 miligramos a aproximadamente 1000 miligramos al día, convenientemente administrados, por ejemplo, en dosis

100
169

Caso 4-32080/P2

divididas hasta cuatro veces al día o una vez al día. Las dosificaciones preferidas para niños que pesen menos de 20 kilogramos, pueden ser de aproximadamente 62.5 miligramos una vez al día, para niños que pesen de 20 a 40 kilogramos aproximadamente 125 miligramos una vez al día, para niños que pesen más de 40 kilogramos aproximadamente 250 miligramos una vez al día, y para adultos de aproximadamente 250 miligramos a aproximadamente 500 miligramos una vez al día.

Lo siguiente es una descripción a manera sólo de ejemplo de las composiciones de la invención.

Ejemplo 1: Tabletas

Se preparan tabletas de acuerdo con la invención y la siguiente composición, mediante la granulación acuosa de una parte de los ingredientes, mezclando con los otros ingredientes en la etapa seca, comprimiendo y recubriendo las tabletas resultantes con una dispersión acuosa de los ingredientes de recubrimiento.

190

5

10

15

20

Componentes	Cantidades	
	%	mg/tableta
Clorhidrato de terbinafina*	72.1	281.18
HPMC	3.0	11.70
Celulosa microcristalina	12.4	48.29
Glicolato de almidón de sodio	11.5	44.83
Sílice coloidal	0.5	1.95
Estearato de magnesio	0.5	1.95
Total (de la tableta no recubierta)	100.0	389.90
Recubrimiento:		
Eudragit E PO	67.9	2.90
Dodecilsulfato de sodio	4.8	0.20
Sebacato de dibutilo	10.3	0.44
Estearato de magnesio	17.0	0.73
Total (del recubrimiento por tableta)	100.0	4.27
Total (de la tableta recubierta)		394.17

* corresponde a 250 miligramos de terbinafina base.

Ejemplos 2 a 4: Minitabletas

Se preparan minitables de acuerdo con la invención y las siguientes composiciones mediante granulación acuosa de una parte de los ingredientes, mezclando con los otros

ingredientes en la etapa seca, comprimiendo y recubriendo las minitables resultantes con una dispersión acuosa de los ingredientes de recubrimiento.

Las minitables de los ejemplos 2 a 4 son esféricas y tienen un diámetro de aproximadamente 2.0 a 2.1 milímetros

Componentes	Ejemplo 2		Ejemplo 3		Ejemplo 4	
	% de masa total	mg/minita blata	% de masa total	mg/minita blata	% de masa total	mg/minita blata
Clorhidrato de terbinafina*	63.8	4.6875	64.2	4.6875	63.4	4.6875
HPMC 603	2.65	0.1950	2.67	0.1950	2.64	0.1950
Celulosa microcristalina	11	0.8050	11.0	0.3325	10.89	0.8050
Almidón de carboximetilo de sodio	10.2	0.7475	10.2	0.7475	10.11	0.7475
Sílice coloidal	0.44	0.0325	0.44	0.0325	0.44	0.0325
Estearato de magnesio	0.89	0.0653	0.89	0.0653	0.88	0.0653
Total (de la minitabla no recubierta)		6.5328		6.5328		6.5328
Recubrimiento 1:						
HPMC 603	2.14	0.1570	2.15	0.1570	2.26	0.1671
PEG 8000	0.43	0.0314	0.43	0.0314	0.45	0.0334
Acido silícico Syloid 244FP	1.71	0.1256	1.72	0.1256	1.80	0.1331
Recubrimiento 2:						
Eudragit E PO [®]	4.27	0.3140	4.30	0.3140	4.52	0.3342
Dodecilsulfato de sodio	0.28	0.0206	0.28	0.0206	0.30	0.0220
Sebacato de dibutilo	0.56	0.0413	0.57	0.0413	0.60	0.0440
Estearato de magnesio	1.12	0.0825	1.13	0.0825	1.19	0.0880
Recubrimiento 3:						
Sílice coloidal	0.57	0.0417	-	-	0.49	0.0363
Total (de los recubrimientos por minitabla)		0.5001		0.4584		0.8581
Masa total (de la minitabla recubierta)	100	7.3469	100	7.3052	100	7.3052

*corresponde a 4.17 miligramos de terbinafina base.

Reivindicaciones

1. Una dosificación sólida recubierta a partir de una administración oral que comprende terbinafina.

5 2. Una forma de dosificación sólida p'ara la administración oral que comprende terbinafina, que tiene propiedades enmascaradoras de sabor, y/o que previenen la alteración de sabor, o pérdida de sabor.

10 3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que además comprende un desintegrante.

4. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el recubrimiento comprende HPCM, Eudragit, o azúcar.

15 5. Una composición de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el recubrimiento comprende Eudragit E.

6. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que además comprende uno o más componentes seleccionados a partir de aglutinantes, rellenos, lubricantes o abrillantador.

20 7. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que además comprende un regulador.

8. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en forma de una tableta, píldora, o minitableta.

25 9. Un método para el tratamiento de infecciones

193

fúngicas del cuerpo humano, que comprende administrar una cantidad farmacéuticamente efectiva a una composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones anteriores, a un sujeto que necesite de dicho tratamiento.

- 5 10. Un método para administrar de manera oral una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, comprendiendo este método administrar de manera oral a un paciente que necesite la terapia de terbinafina, una composición de acuerdo con
- 10 cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

15

20

25

123
194

5 Resumen:

Las composiciones farmacéuticas recubierta para la administración oral que comprenden terbinafina.