



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 02062117 00000000

Folios: 70

Fecha (MM): 2002-07-18 16:06:16

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

02 062117 00

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA
FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
2000-3
SOLICITUD DE:

Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad

2 S LICITANTE (71)	Nombre: NOVARTIS AG Dirección: Teléfono: Fax: E-mail Domicilio: 4056 Basilea, Suiza	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número
3 REPRESENTANTE O AP DERADO (74)	Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305) Teléfono: 6 162051/81 Fax: 6 161889 E-mail: escobaru@elsitio.net.co	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número 39.779.452 T.P. 68228
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: VER ANEXOS Dirección: Teléfono: Fax: E-mail Domicilio	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otros ☐ Número

5 TÍTULO (54) COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y USO DE LAS MISMAS.
6 Clasificación Internacional (51) A 61K 31/55, 31/35

7 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>GRAN BRETAÑA</u> <u>GRAN BRETAÑA</u> <u>GRAN BRETAÑA</u>	(32) Fecha <u>Julio 20, 2001</u> <u>Diciembre 4, 2001</u> <u>Mayo 27, 2002</u>	(31) Número de Solicitud <u>0117760.9</u> <u>0128993.3</u> <u>0212209.1</u>
--	---	--	---

8 Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los:

6 meses



12 meses



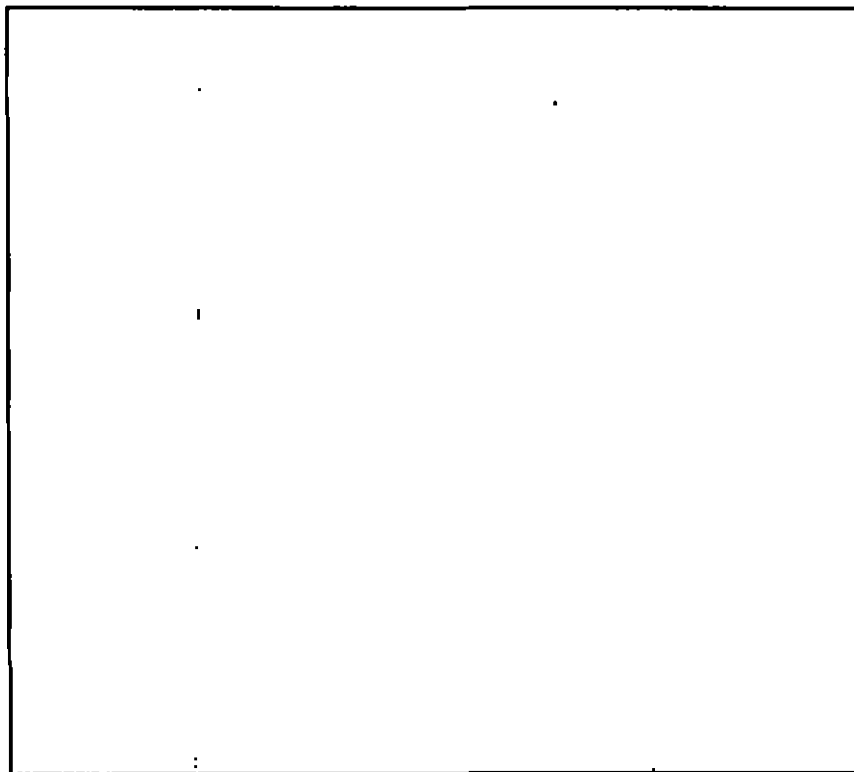
18 meses



otros


9 Comprobante de pago No. 02 - 29.861 // 02 - 29.850 // 02 - 29.852 // 02 - 29.851 // **Fecha** 7/05/02

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación
- ☒ Comprobante de pago por la reivindicación de prioridad
- ☒ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica No. 17.398
- ☒ Poderes, si fuere el caso Protocolo No. 17.398
- ☐ Copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☒ Descripción de la invención
- ☒ Una o más reivindicaciones
- ☐ Dibujos y/o planos necesarios
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .

11 FIGURA CARACTERÍSTICA

12

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBEFIRMA: 

C.C. 39.779.452 de Usaquén T.P. 68.288

2474



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 900176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación : 02062117 00000000
 Fecha (AMD) : 2002-07-18 16:06:16
 Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 70

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 29.861
 FECHA : MAYO 7 DE 2002

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCORBA UNIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	4043373	07/05/2002	5.365.000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	378.000.00
	TOTAL :	378.000.00

SON: TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
 Conmutador 382 0840
 Fax 350 5220
 E-mail: info@sic.gov.co
 www.sic.gov.co
 Bogotá, D.C., Colombia



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 900176099-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 02062117 00000000

Folios: 70

Fecha (MM): 2002-07-18 16:06:16

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 29.850
FECHA : MAYO 7 DE 2002

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCORBARI BE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	059-00110-6	4063373	07/05/2002	5.365.000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	82 INDICACION DE UNA PRIORIDAD EN NJ	106.000.00
	TOTAL :	106.000.00

SOM: CIENTO SEIS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

2475



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación : 02062117 00000000 Folios: 70
 Fecha (AMD): 2002-07-18 16:06:16
 Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRAR/ 411 PRESENTAR
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 29.852
 FECHA : MAYO 7 DE 2002

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR ORIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	4063373	07/05/2002	5.365.000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	02 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	106.000.00
	TOTAL :	\$ 106.000.00

SOM: CIENTO SEIS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
 Conmutador 382 0840
 Fax 350 5220
 E-mail: info@slc.gov.co
 www.slc.gov.co
 Bogotá, D.C., Colombia

2474



5

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 900176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 02062117 00000000
Fecha (AMD) : 2002-07-10 16:06:16
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRAR/ 411 PRESENTAC
Dependencia : 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 70

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 29.951
FECHA : MAYO 7 DE 2002

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCORBA CRIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	4043373	07/05/2002	5.365.000.00

CONCEPTO

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	106.000.00
	TOTAL :	\$ 106.000.00

SON: CIENTO SEIS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

ANEXOS

INVENTORES

- 1.) **RAINER ALLES (Bad Saulgau, Alemania);**
- 2.) **DIETER BECKER (Freiburg, Alemania);**
- 3.) **JEAN-DANIEL BONNY (Füllinsdorf, Suiza);**
- 4.) **STEFAN HIRSCH (Lörrach, Alemania);**
- 5.) **OSKAR KALB (Lörrach, Alemania);**
- 6.) **ERNST ULRICH KÖLLE (Staufeu, Alemania);**
- 7.) **FRIEDRICH KARL MAYER (Oberwil, Suiza);**
- 8.) **ANTON STÜTZ (Wien, Austria);**
- 9.) **ANTHONY WILLIAMS (Binningen, Suiza).**

7

Solicito expresamente a nombre de la sociedad
NOVARTIS AG., sociedad constituida de
conformidad con las leyes de Suiza, domiciliada en
4056 Basilea, Suiza, el otorgamiento de Patente para la
invención titulada **"COMPOSICIONES
FARMACÉUTICAS Y USO DE LAS MISMAS"**.

Clase: A 61


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquén
T.P. 68.228
Cod. 5376

COMPOSICIONES FARMACEUTICAS Y USO DE LAS MISMAS

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas de terbinafina, en particular a formas de dosificación sólida para administración oral, y a su uso, en particular en el tratamiento intermitente de infecciones fúngicas, en especial onicomiasis.

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^R. La terbinafina es efectiva después de su administración tanto tópica como oral, 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.

La terbinafina puede estar en forma de base libre, o, por ejemplo, en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo el clorhidrato, lactato, ascorbato, o malato, por ejemplo en la forma de L.(+)-malato de hidrógeno. De preferencia está en la forma de sal de adición de ácido de clorhidrato. Una forma de sal de adición de ácido se puede preparar a partir de la forma de base libre de una manera convencional y viceversa.

Los 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 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 una prevalencia incrementada 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 particularmente 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 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 (equivalente de base) 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 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. Otros eventos adversos 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 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 4.56 microgramos/hora/mililitro. Se puede ver un incremento moderado en la AUC 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
5 después de una dosificación que se extienda durante varios días, 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
10 aproximadamente 36 horas.

Las propiedades farmacocinéticas y de absorción se han dado a conocer, por ejemplo, en J. Faergemann y colaboradores, Acta Derm. Venereol. (Stockh.) 77 [1997] 74-76, y en artículos anteriores. Se ha dado a conocer poco sobre la
15 farmacocinética en estado continuo y sobre la farmacocinética al cesar el tratamiento de estado continuo. Aunque se encontró que se presenta alguna baja absorción en el tracto gastrointestinal inferior, no se conoce precisamente el sitio principal de absorción de la terbinafina, y como se indica
20 anteriormente, normalmente no hay una correlación clínicamente probada del efecto con el perfil farmacocinético.

Además, 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
25 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
5 relativamente menos severas o amenazantes, por ejemplo *tinea pedis*.

Aunque se han propuesto numerosas composiciones farmacéuticas para administración tópica y oral, todavía existe una necesidad de formulaciones de terbinafina comercialmente
10 aceptables para administración oral con una buena conveniencia y aceptación para el paciente, en especial para niños y ancianos. Una dificultad particular en la formulación de terbinafina en composiciones farmacéuticas orales es su sabor desagradable, por ejemplo amargo, y/o su baja integridad
15 física. Algunos pacientes pueden sufrir de alteración del sabor o de pérdida del sabor.

Ahora se ha encontrado que, de una manera sorprendente, la terbinafina tiene un perfil farmacodinámico
benéfico, inclusive en situaciones de una alta carga de
20 dosificación. Por consiguiente, se puede administrar sin un efecto secundario, por ejemplo, sobre el hígado, en una dosificación diaria más alta utilizada intermitentemente y por una duración de tiempo más corta que lo que se contemplaba anteriormente para el tratamiento de infecciones fúngicas,
25 tales como onicomycosis o sinusitis fúngica, produciendo el

resultado inesperado de efectos terapéuticos iguales o mejorados a partir de una menor exposición total al fármaco, 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,
10 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
15 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 dosificación para grupos de pacientes particulares, así como
20 los requerimientos de monitoreo, reduciendo de esta manera sustancialmente el costo de la terapia. Además, la actividad antifúngica de la terbinafina, al no ser solamente fungistática sino también fungicida, se puede utilizar de una manera intermitente y se puede administrar por una corta duración de
25 tiempo, mientras que no obstante es curativa, eliminando de

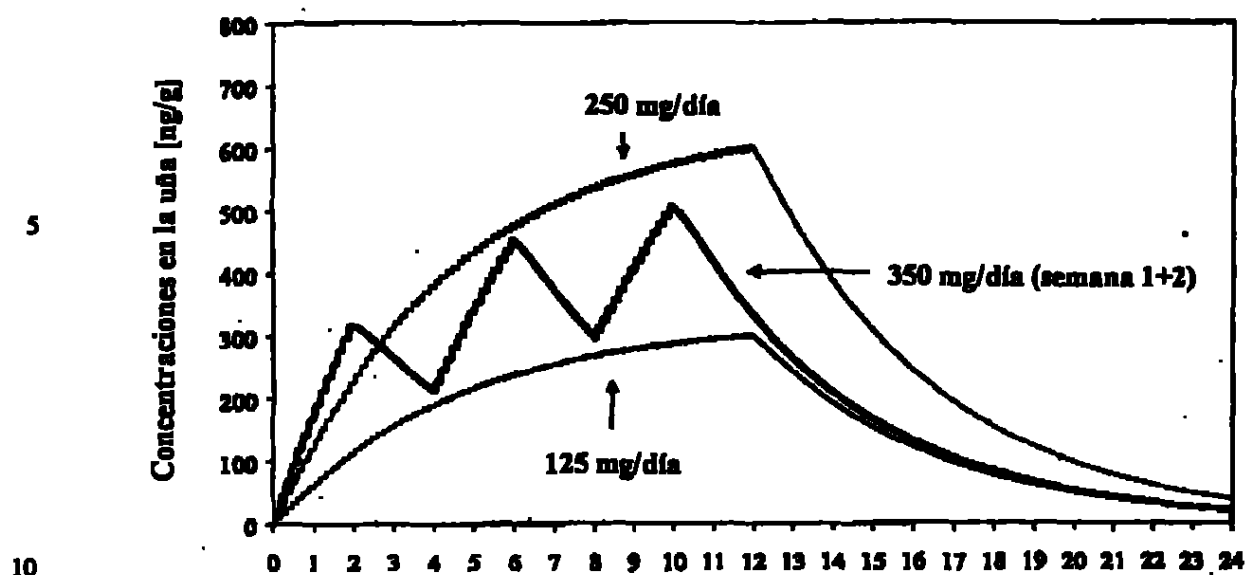
esta manera en gran parte la necesidad de un tratamiento profiláctico repetido una vez que se ha obtenido la cura micológica, y logrando una mayor eficacia sin efectos secundarios correspondientes.

5 El perfil farmacodinámico benéfico de la terbinafina aparece, por ejemplo, de los estudios de tolerabilidad después de una alta dosificación por una corta duración de tiempo. Esto se demuestra, por ejemplo, en estudios de tolerabilidad o farmacocinéticos estándares, en donde se administra terbinafina
10 en una forma de liberación inmediata, tal como una tableta, en dosificaciones más altas que las usuales, es decir, estudios de tolerabilidad en perros beagle efectuados peroralmente (p.o.). Se miden los parámetros farmacocinéticos (toxicocinética), por ejemplo t_{max} , C_{max} , $C_{max}/dosis$, y AUC. También se monitorean los
15 siguientes parámetros: alanina-aminotransferasa, albúmina, fosfatasa alcalina, aspartato-aminotransferasa, calcio, cloruro, colesterol total, creatina-cinasa, creatinina, glucosa, fósforo inorgánico, magnesio, potasio, sodio, bilirrubina total, proteína total, triglicéridos y urea, así
20 como gamma-glutamilttransferasa (GGT). Se encontró que, después de una sola administración peroral a perros machos, de una tableta estándar de clorhidrato de terbinafina (125 miligramos de equivalente de base) en una dosis promedio de 12.0 ± 0.3 miligramos/kilogramo de terbinafina (equivalente de base), los
25 valores determinados para t_{max} , C_{max} , y $C_{max}/dosis$ fueron,

respectivamente: 1 hora; 199 ± 85 nanogramos/mililitro; y 16.6 ± 7.2 (nanogramos/mililitro)/(miligramos/kilogramo).

Además, ahora se podría determinar, de una manera sorprendente, en estudios de modelación por computadora
5 extensos, que, por ejemplo, en el tratamiento de onicomycosis, una dosificación intermitente, por ejemplo, de 350 miligramos/día de terbinafina (equivalente de base) administrados en 3 ciclos, de 14 días activa y 14 días inactiva, daría como resultado concentraciones en la caída de
10 la uña entre las concentraciones logradas con una terapia diaria continua durante 12 semanas de, respectivamente, 125 miligramos/día, que se sabe que es menos eficaz, y de 250 miligramos/día, que se sabe que es altamente eficaz, en el tratamiento de onicomycosis (ver la Figura). Por consiguiente,
15 se puede concluir que se esperaría que el tratamiento intermitente en el régimen anterior, o variantes del mismo, produciría eficacia en los pacientes.

Figura



La modelación se efectúa basándose en los siguientes principios:

- a) Se estimulan concentraciones de terbinafina en plasma en seguida de la administración oral múltiple con base en parámetros farmacocinéticos de una población conocida, después de una terapia continua [J. Nedelman y colaboradores, J. Clin. Pharmacol. 36 (1996) 452-456; J. Nedelman y colaboradores, Biopharm. Drug Dispos. 18 (1997) 127-138; y J. Nedelman y colaboradores, Eur. J. Drug. Metab. Pharmacokinet. 22 (1997) 179-184]. El modelo incorpora un compartimiento central, uno que se equilibra rápidamente (superficial), y un compartimiento periférico que se equilibra lentamente (profundo). El fármaco introducido en el compartimiento central se describe como un proceso de absorción de orden cero. Se

asume que la eliminación, como es usual, ocurre desde el compartimiento central; y

b) luego se establece una relación lineal entre las concentraciones observadas en la uña [J. Faergemann y colaboradores, Acta Derm. Venereol. 73 (1993) 305-309], y la cantidad de fármaco predicha por el modelo en el compartimiento periférico profundo. Por consiguiente, la cantidad de fármaco en el compartimiento profundo es un predictor adecuado para las concentraciones de terbinafina en la uña.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona un método novedoso para el tratamiento de infección fúngica con terbinafina, mediante la administración de altas dosis durante un corto período de tiempo, de preferencia de una manera cíclica, reduciendo de este modo la ingestión total de fármaco, y además, ahora también ha llegado a ser posible idear formulaciones galénicas orales correspondientes para suministrar altas cargas de fármaco en un corto lapso de tiempo, lo cual normalmente no sería fácilmente contemplado, tales como sistemas de formulación recubiertos y/o en múltiples partículas apropiados.

En una modalidad, por consiguiente, la invención 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, 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 específica, en un aspecto de esta modalidad, 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,
10 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.
15 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. Un ciclo puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 días. De preferencia, un ciclo es de 28 días
20 o de un mes calendario. De preferencia, la terbinafina se administra diario durante 14 días consecutivos en un ciclo de 28 días o mensual, es decir, durante un período de 14 días extendiéndose sobre la mitad de un ciclo. Preferiblemente, hay tres o cuatro, en especial tres ciclos. Se prefiere la
25 administración oral.

Se debe apreciar que la administración efectiva de terbinafina tiene lugar durante un período de tiempo que se extiende sobre solamente una parte, que excede a una tercera parte de un ciclo. La selección de la duración exacta de un ciclo, en particular 28 días o un mes calendario, se basa esencialmente en consideraciones de conveniencia, tomando en cuenta, por ejemplo, el género del paciente.

Si se desea, la terbinafina se puede administrar cada segundo o tercer día. De una manera conveniente, el número total de ciclos es de dos o más, de preferencia de 2 a 5, por ejemplo 4, en especial 3. Preferiblemente, la dosis intermitente de terbinafina se eleva comparándose con las dosis diarias convencionalmente utilizadas, y es de aproximadamente 300 miligramos a aproximadamente 700 miligramos de terbinafina (equivalente de base), de preferencia de 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 (equivalente de base) durante 14 días consecutivos de cada ciclo, dando como resultado de esta manera una exposición al fármaco total aproximadamente el 30 por ciento menor (14.7 gramos), comparándose con el régimen

actual de dosis/dosis (12 semanas, 250 miligramos/día; 21 gramos).

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

Para mayor conveniencia, este medicamento, por ejemplo en la forma de cápsulas, o almacenado en frascos, se puede empacar en una caja apropiada con instrucciones para su
10 uso, por ejemplo para utilizarse en el método de régimen de dosificación novedoso anterior. Por ejemplo, el paquete puede ser una caja que contenga tres o cuatro juegos de 28 cápsulas conteniendo 175 miligramos de terbinafina (equivalente de base), junto con instrucciones para la administración de dos
15 cápsulas al día durante 14 días consecutivos de las primeras dos semanas de tres o cuatro períodos sucesivos de 28 días o meses.

En un aspecto adicional de esta modalidad, la invención proporciona un paquete de dosificación que contiene
20 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 preferencia un paquete de calendario, opcionalmente, para un mejor cumplimiento, junto
25 con composiciones de placebo de apariencia similar para

dosificarse durante la parte restante de cada ciclo cuando no se administre la terbinafina.

De preferencia, 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. Es sorprendente que la terbinafina en el método de la invención es cuando menos tan efectiva como con el tratamiento original, pero exhibe menos Eventos Adversos que los esperados.

El tratamiento cíclico anterior se puede utilizar de una manera conveniente en combinación con un tratamiento tópico, por ejemplo con una crema que contenga terbinafina, por ejemplo al 1 por ciento en peso.

Aunque se han previsto en el pasado terapias en impulsos con terbinafina, habían conducido a resultados negativos (A. Tosti y colaboradores, J. Am. Acad. Dermat. 34 [1996] 595-600), y/o cada impulso propuesto era por una duración más corta con una carga inicial más baja y con más repeticiones (Patente Alemana Número DE 100'17'996-A1) que con la presente invención.

El método de régimen de dosificación con terbinafina cíclico novedoso anterior se puede efectuar utilizando formas galénicas convencionales, por ejemplo tabletas de liberación inmediata no recubiertas, o tabletas de liberación sostenida (ver, por ejemplo, los Ejemplos A y B posteriormente en la

presente).

Sin embargo, en otra modalidad, la invención proporciona además formulaciones galénicas novedosas de terbinafina que permiten tener un suministro sistémico particularmente favorable de altas dosificaciones del fármaco una vez al día en una forma recubierta y/o en múltiples partículas, dando como resultado una baja variabilidad farmacocinética y pocos eventos adversos.

Esto sigue del descubrimiento inesperado adicional, en un estudio con perros, de una variabilidad farmacocinética todavía más baja, cuando se compara la tableta de liberación inmediata estándar de 125 miligramos con una dosis equivalente de terbinafina en un sistema de múltiples partículas (las minitables recubiertas del Ejemplo 4); se encontró que la variabilidad ya baja de la tableta de liberación inmediata se reduce todavía más en el sistema de múltiples partículas; aunque, como se describió anteriormente, en una dosis promedio de 12.0 ± 0.3 miligramos/kilogramo de terbinafina (equivalente de base), después de una sola administración peroral de la tableta estándar a perros beagle machos, los valores determinados para el promedio de t_{max} , C_{max} , $C_{max}/dosis$, y AUC fueron, respectivamente: 1 hora; 199 ± 85 nanogramos/mililitro; 16.6 ± 7.2 (nanogramos/mililitro)/(miligramos/kilogramo); y con 526 ± 171 nanogramos/hora/mililitro, recibiendo los perros las minitables recubiertas en la misma dosificación de

terbinafina, los valores obtenidos fueron, respectivamente:
0.75 horas; 246 ± 48 nanogramos/mililitro; 20.5 ± 4.3
(nanogramos/mililitro)/(miligramos/kilogramo); y 644 ± 161
nanogramos/hora/mililitro.

5 De esta manera, se encontró una AUC promedio similar
[644 ± 161 contra 526 ± 171 nanogramos/hora/mililitro] y una
 C_{max} promedio similar [246 ± 48 contra 199 ± 85
nanogramos/mililitro] para ambas formas galénicas, pero una
variabilidad inter-sujetos mucho más baja de la C_{max} [± 48
10 contra ± 85 nanogramos/mililitro de desviación estándar en C_{max}
para la forma en múltiples partículas contra la tableta
estándar. Además, se encontró que los valores t_{max} promedio
fueron de 0.75 horas y 1 hora, respectivamente, para la forma
en múltiples partículas y la estándar, siendo los valores
15 individuales desde solamente 0.5 hasta 1 hora para la forma de
múltiples partículas, pero desde .0.5 hasta 2 horas para la
forma estándar.

Los valores farmacocinéticos de ambas formulaciones
se obtuvieron utilizando los mismos perros individuales y un
20 diseño de estudio cruzado, y por consiguiente, se pueden
excluir los posibles efectos de variabilidad del período e
inter-animales. Se recolectó plasma conteniendo EDTA como
anticoagulante a las 48 horas después de la dosis, y se realizó
un bioanálisis utilizando HPLC con detección ultravioleta
25 (medición a 224 nanómetros) después de la extracción de

líquido-líquido de la muestra. El límite más bajo de cuantificación del método bioanalítico fue de 1.00 nanogramo/mililitro de plasma. Los perros se pusieron en ayuno antes de la administración. El período de lavado fue de una
5 semana entre dos administraciones en el mismo perro. La alimentación se realizó 6 horas o más después de la dosificación.

En un aspecto de esta otra modalidad, la invención proporciona, por lo tanto, una forma de dosificación sólida de
10 terbinafina novedosa para administración oral, que es adecuada para minimizar los efectos asociados, por ejemplo, con una alta carga de dosificación, y que se recubre y/o está en múltiples partículas, por ejemplo, que comprende tabletas recubiertas que proporcionan menos eventos adversos/efectos secundarios, y/o
15 múltiples partículas fácilmente dispersadas que proporcionan, por ejemplo, un tránsito reproducible y principalmente independiente del alimento a través del tracto gastrointestinal, y una alta área superficial para una disolución reproducible de la sustancia de fármaco; tal como
20 minitabledas opcionalmente recubiertas en cápsulas, denominadas posteriormente en la presente de una manera breve como "las composiciones de la invención".

La dosificación intermitente permite la administración de menos dosis total, pero involucra la
25 administración de altas dosis diarias; por consiguiente, se

mejora el potencial de efectos adversos transitorios, es decir,

- al nivel sistémico, las concentraciones más altas en plasma alcanzadas (AUC, C_{max}) conducen a un riesgo más alto de efectos adversos asociados con la variabilidad farmacocinética o, por ejemplo, de alteración del sabor centralmente inducida; y

al nivel local, por ejemplo en un mayor riesgo de sensación del sabor amargo de la terbinafina, y/o de alteración del sabor localmente inducida.

10 Se ha encontrado ahora que la primera preocupación anterior se resuelve favorablemente con los sistemas de múltiples partículas, la segunda preocupación con un recubrimiento apropiado, mediante lo cual se pueden combinar convenientemente estos dos aspectos.

15 La alteración del sabor o la pérdida del sabor con terbinafina es un evento adverso relativamente raro y reversible que, sin embargo, en casos individuales, puede continuar durante un período prolongado, por ejemplo más de 12 semanas después de cesar el tratamiento.

20 Las partículas constitutivas del sistema en múltiples partículas tiene un tamaño desde aproximadamente 0.5 milímetros hasta aproximadamente 4 milímetros de diámetro. No son gránulos (normalmente de un tamaño de partículas de hasta aproximadamente 0.5 milímetros), e incluyen, por ejemplo, 25 tabletas, perlas, o minitables. Las tabletas, perlas, o

minitabledas se pueden llenar en cápsulas, por ejemplo cápsulas de gelatina dura, o en pastillas. Normalmente, una administración comprende una pluralidad de perlas o minitabledas para alcanzar la dosis global deseada de 5 terbinafina al día.

Las partículas de preferencia son minitabledas, es decir, se presentan formuladas en una forma que permite una fácil administración de una alta carga de sustancia activa. El término "minitabledas" denota tabletas pequeñas con un peso 10 global en su forma no recubierta de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 miligramos, por ejemplo de aproximadamente 4 a aproximadamente 7 miligramos, por ejemplo de aproximadamente 6 miligramos. Las minitabledas pueden tener cualquier forma conveniente para la persona experta para tabletas, por ejemplo 15 esférica, por ejemplo con un diámetro de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 4 milímetros, por ejemplo de 1 a 4 milímetros, o de 2 a 4 milímetros; o cilíndricas, por ejemplo teniendo una cara superior convexa y una cara inferior convexa, y, por ejemplo, con un diámetro cilíndrico y altura que, 20 independientemente uno de la otra, sean de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 4 milímetros, por ejemplo de 1 a 3 milímetros; o pueden ser minitabledas redondas biconvexas, por ejemplo cuya altura y diámetro sean aproximadamente iguales y sean de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 4 milímetros, por 25 ejemplo de 1.5 a 4 milímetros, de preferencia de 1.8 a 2.3

milímetros.

Las minitables pueden no estar recubiertas, o se pueden recubrir con una o más capas de recubrimiento.

En una variante, las minitables no están
5 recubiertas. En una variante adicional, se recubren con solamente hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), por ejemplo HPMC 603 disponible, por ejemplo, como Pharmacoat^R 603 (ver H.P. Fiedler, *loc. cit.*, posteriormente en la presente, página 1172). En una variante adicional, los recubrimientos incluyen
10 un material enmascarador del sabor, por ejemplo un poliacrilato, de preferencia Eudragit^R, tal como Eudragit^R-E ó Eudragit^R-RD100 ó RS/RL (ver Handbook of Pharmaceutical Excipients, *loc. cit.*, posteriormente en la presente, página 362), en especial Eudragit^R-E. En una variante adicional, se
15 recubren con un tercer recubrimiento, por ejemplo con HPMC o polietilenglicoles (PEG), para minimizar además cualquier interacción entre la minitableta y, por ejemplo, la cápsula. En una variante adicional, el recubrimiento no tiene plastificante, tal como sebacato de dibutilo, o el
20 plastificante es un ácido graso, tal como ácido esteárico, por ejemplo ácido esteárico NF (National Formulary, USP). En una variante adicional, no están encapsuladas. En una variante adicional, en el material encapsulante, la gelatina es reemplazada con materiales de cápsula dura alternativos, por
25 ejemplo HPMC o almidón.

Las composiciones de la invención se formulan de una manera que permita un suministro óptimo, por ejemplo no están recubiertas, o de preferencia se recubren como sea apropiado. De acuerdo con lo anterior, la invención también proporciona una forma de dosificación sólida de terbinafina para administración oral, la cual está recubierta, por ejemplo tabletas recubiertas. Además proporciona una forma de dosificación sólida de terbinafina para administración oral, la cual está en múltiples partículas, por ejemplo minitables 5 opcionalmente recubiertas en cápsulas. Además proporciona una forma de dosificación sólida de terbinafina novedosa recubierta y/o en múltiples partículas para administración oral, la cual tiene propiedades enmascaradoras de sabor y/o previene la alteración del sabor o la pérdida del sabor.

15 Los materiales de recubrimiento adecuados para las composiciones de la invención 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) poliacrilatos, en especial polimetacrilatos, de preferencia:

a) un copolímero formado a partir de monómeros 25 seleccionados a partir de ácido metacrílico, ésteres del ácido

metacrílico, ácido acrílico, y ésteres del ácido acrílico;

b) un copolímero formado a partir de monómeros seleccionados a partir de metacrilato de butilo, metacrilato de (2-dimetilaminoetilo), y metacrilato de metilo; o

5 c) un copolímero formado a partir de monómeros seleccionados a partir de acrilato de etilo, metacrilato de metilo, y cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo;

por ejemplo, los disponibles en Röhm GmbH bajo la marca comercial registrada Eudragit[®];

10 iii) ftalato de acetato de polivinilo (PVP);

iv) alcoholes polivinílicos;

v) polivinilpirrolidonas (PVP);

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

15 vii) shellac; y

. viii) mezclas de los mismos.

Los derivados de celulosa i) preferidos son, por ejemplo, celulosas modificadas, por ejemplo

20 hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, e hidroxipropilmetilcelulosa, por ejemplo hidroxipropilcelulosa que tenga un contenido de hidroxipropilo de aproximadamente el 5 al 16 por ciento en peso, y de una viscosidad para soluciones acuosas al 2 por ciento en peso/peso de aproximadamente 2.0 a

25 aproximadamente 20 cps (= mPa.s), de preferencia de

aproximadamente 2.0 a aproximadamente 6.0, por ejemplo 3.0 cps, por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) (por ejemplo USP tipo 2910, 3 cps), disponible como, por ejemplo, Pharmacoat^R 603.

5 Los polímeros poliacrílicos ii) especialmente preferidos son:

1) los copolímeros 1:1 formados a partir de monómeros seleccionados a partir del ácido metacrílico y alquilo inferior-ésteres del ácido metacrílico, tales como los
10 copolímeros 1:1 formados a partir del ácido metacrílico y el metacrilato de metilo disponibles bajo la marca comercial registrada Eudragit^R L, por ejemplo Eudragit^R L100, y el copolímero 1:1 del ácido metacrílico y el etiléster del ácido acrílico disponible bajo la marca comercial registrada
15 Eudragit^R L100-55;

2) el copolímero 1:2:1 formado a partir de metacrilato de butilo, metacrilato de (2-dimetilaminoetilo), y metacrilato de metilo, disponible bajo la marca comercial registrada Eudragit^R E; y

20 3) el copolímero 1:2:0.2 formado a partir de acrilato de etilo, metacrilato de metilo, y cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo disponible bajo la marca comercial registrada Eudragit^R RL; o el copolímero 1:2:0.1 correspondiente disponible bajo la marca comercial registrada
25 Eudragit^R RS; o el copolímero 1:2:0.2 formado a partir de

acrilato de etilo, metacrilato de metilo, y cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo, que está en combinación con carboximetilcelulosa, y está disponible bajo la marca comercial registrada Eudragit[®] RD.

5 Los poliacrilatos del grupo 3) anterior normalmente contienen grupos de éster catiónicos. Los ejemplos de estos grupos catiónicos incluyen grupos dialquilaminoalquilo, por ejemplo grupos dimetilaminoalquilo. Los grupos catiónicos especialmente preferidos incluyen grupos de amonio cuaternario, 10 de preferencia un grupo tri(alquil)aminoalquilo. Los ejemplos de estos grupos son grupos de trimetilaminoetiléster. El poliacrilato puede contener algunos grupos de ácido carboxílico en forma libre o como aniones de sal, por ejemplo aniones de cloruro, con el objeto de equilibrar los grupos catiónicos. La 15 proporción de los grupos catiónicos a los grupos neutros de preferencia es de 1:10 a 1:50, por ejemplo de 1:10 a 1:30.

Los poliacrilatos del grupo ii) anterior tienen un peso molecular promedio de aproximadamente 50,000 a aproximadamente 500,000, por ejemplo de aproximadamente 20 150,000.

De preferencia, los materiales de recubrimiento comprenden HPMC, Eudragits, o azúcar. Se ha encontrado que los poliacrilatos ii), en especial Eudragit[®] E, son particularmente adecuados para recubrir formas de dosificación sólidas que 25 comprendan terbinafina en la forma de base libre así como en la

forma de sus sales, por ejemplo clorhidrato de terbinafina, por ejemplo, debido a que un recubrimiento con Eudragit[®] E no se disuelve fácilmente al pH neutro de la boca, sino solamente a los valores de pH menores de 5, y de esta manera previene la
5 disolución de la terbinafina de sabor amargo hasta que se transfiera al estómago.

Los materiales de recubrimiento como se definen anteriormente en la presente, se pueden utilizar mezclados con excipientes adicionales convencionales en las formulaciones de
10 recubrimiento, por ejemplo talco, estearato de magnesio, o dióxido de silicio, por ejemplo ácido silícico amorfo sintético del tipo Syloid[®] (Grace), por ejemplo Syloid[®] 244 FP, o dióxido de silicio coloidal, por ejemplo Aerosil[®], por ejemplo Aerosil[®] 200, o agentes humectantes, por ejemplo dodecilsulfato de
15 sodio, o los polietilenglicoles o polisorbatos anteriormente mencionados.

Los materiales de recubrimiento pueden comprender excipientes adicionales, por ejemplo plastificantes, tales como: citrato de trietilo, por ejemplo Citroflex[®] (por ejemplo
20 de Morflex); triacetina; diferentes ftalatos, por ejemplo ftalato de dietilo o de dibutilo; sebacato de dietilo o de dibutilo; ácidos grasos o mezclas de los mismos, por ejemplo ácido láurico, mirístico, palmítico, o esteárico; alcoholes, por ejemplo alcohol laurílico o estearílico; mono- ó
25 diglicéridos mixtos del tipo Myvacet[®] (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 de poloxámero, 5 por ejemplo, del tipo Pluronic[®] (BASF) o Synperonic[®] (ICI), tales como Pluronic[®] F68 (poloxámero 188), que tiene un punto de fusión de aproximadamente 52°C, y un peso molecular de aproximadamente 6,800 a 8975, o Sinperonic[®] PE L44 (poloxámero 124); agentes de liberación del molde pulverulentos, por 10 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 uno, o de preferencia con dos o más recubrimientos, los cuales se aplican uno después del otro. En 15 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 (por ejemplo, enmascarador de sabor) aplicado sobre el primer 20 recubrimiento, por ejemplo comprendiendo Eudragit[®], de preferencia Eudragit[®] E ó Eudragit[®] RD100, o etilcelulosa.

En otro aspecto, las formas de dosificación sólidas pueden comprender un recubrimiento adicional, por ejemplo una capa de material antiadherente aplicada sobre uno de los 25 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 unas con otras o a las paredes del material del recipiente, por ejemplo una cápsula.

5 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 aproximadamente 10 4 miligramos/centímetro cuadrado, por ejemplo son de aproximadamente 1.5 miligramos/centímetro cuadrado. En las modalidades particularmente preferidas, para una tableta recubierta con terbinafina de 350 miligramos (equivalente de base), el peso del recubrimiento es de aproximadamente 3 a 15 aproximadamente 14 miligramos, y para una minitableta recubierta de aproximadamente 6.5 miligramos de terbinafina (equivalente de base), el peso del recubrimiento es de aproximadamente 0.5 ó 1 a aproximadamente 2 miligramos.

Normalmente, los pesos globales del recubrimiento 20 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.

El equivalente de terbinafina base puede estar 25 presente en una cantidad de aproximadamente el 0.1 a

aproximadamente el 95 por ciento, por ejemplo de aproximadamente el 20 a aproximadamente el 90 por ciento, de preferencia de aproximadamente el 30 a aproximadamente el 80 por ciento, en especial de aproximadamente el 50 a 5 aproximadamente el 60 por ciento en peso, basándose en el peso total de la composición.

Las formas de dosificación sólidas normalmente pueden comprender desintegrantes, por ejemplo los excipientes farmacéuticos que faciliten la desintegración de una forma de 10 dosificación sólida cuando se coloque en un medio ambiente acuoso, y pueden comprender, por ejemplo, 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, 15 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;

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

20 (iii) ácido algínico y alginato de sodio;

(iv) sales de copolímero de ácido 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 25 XL, Explocel^R, y Nymcel^R ZSX.

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 de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 50 por ciento, por ejemplo de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 40 por ciento en peso, basándose en el peso total de la composición no recubierta.

En un aspecto adicional, la invención proporciona una composición de la invención en donde la proporción de la terbinafina (equivalente de base) al desintegrante es de aproximadamente 1:0.01 a aproximadamente 1:20, por ejemplo de aproximadamente 1:0.05 a aproximadamente 1:5, de preferencia de aproximadamente 1:0.05 a aproximadamente 1:1 en peso.

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; agentes de relleno y plastificantes; lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio; y abrillantadores, por ejemplo sílice, por ejemplo en particular productos de dióxido de silicio coloidal disponibles bajo la marca comercial registrada Aerosil^R (ver H.P. Fiedler, *loc. cit.*, posteriormente en la presente, página 115; Handbook of Pharmaceutical Excipients, *loc. cit.*, posteriormente en la

presente, página 424).

Los aglutinantes adecuados incluyen los siguientes:

(i) almidones, por ejemplo almidón de papa, almidón de trigo, o almidón de maíz;

5 (ii) gomas, tales como goma de tragacanto, goma de acacia, o gelatina;

(iii) celulosa microcristalina, por ejemplo los productos conocidos bajo las marcas comerciales registradas Avicel^R, Filtrak^R, Heweten^R, ó Pharmacell^R;

10 (iv) celulosas modificadas, por ejemplo hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, e hidroxipropilmetilcelulosa, por ejemplo hidroxipropilcelulosa que tenga un contenido de hidroxipropilo de aproximadamente el 5 al 16 por ciento en peso, y de una viscosidad para soluciones
15 acuosas al 2 por ciento en peso/peso de aproximadamente 2.0 a aproximadamente . 20 cps (= mPa.s), de preferencia de aproximadamente 2.0 a aproximadamente 6.0, por ejemplo 3.0 cps, por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) (por ejemplo, USP tipo 2910, 3 cps), disponible como, por ejemplo, Pharmaccoat^R
20 603; y

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

Un aglutinante particularmente preferido es HPMC (Pharmaccoat^R). El aglutinante puede estar presente en una
25 cantidad de aproximadamente el 0.5 a aproximadamente el 50 por

ciento, por ejemplo de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 40 por ciento, por ejemplo de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 25 por ciento, por ejemplo de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 15 por ciento, de preferencia de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 8 por ciento en peso, basándose en el peso total de la composición no recubierta.

En un aspecto adicional, la invención proporciona una composición de la invención en donde la proporción de la terbinafina (equivalente de base) al aglutinante es de aproximadamente 1:0.01 a aproximadamente 1:1, de preferencia de aproximadamente 1:0.01 a aproximadamente 1:0.1, especialmente de aproximadamente 1:0.04 en peso.

Los agentes de relleno y plastificantes adecuados 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[®], Vivapurl[®], de preferencia Avicel[®] (FMC Corp.), por ejemplo de los tipos Avicel[®] PH101, 102, 105, RC 581 ó RC 591 (Fiedler, loc. cit., posteriormente en la presente, página 216);

(ii) excipientes sustancialmente solubles en agua, tales como azúcares de compresión, por ejemplo lactosa,

sacarosa, amilosa, dextrosa, manitol, e inositol, de preferencia lactosa; y

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

5 Si están presentes, los agentes de relleno y plastificantes pueden estar presentes en una cantidad de aproximadamente el 0.1 a aproximadamente el 50 por ciento, por ejemplo de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 40 por ciento, de preferencia de aproximadamente el 5 a
10 aproximadamente el 30 por ciento en peso, basándose en el peso total de la composición no recubierta.

En un aspecto adicional, la invención proporciona una composición de la invención en donde la proporción de la terbinafina (equivalente de base) al agente de relleno o
15 plastificante es de aproximadamente 1:0.1 a aproximadamente 1:100, por ejemplo de aproximadamente 1:0.01 a aproximadamente 1:20, de preferencia de aproximadamente 1:0.01 a aproximadamente 1:10, en especial de aproximadamente 1:0.1 a aproximadamente 1:5, más especialmente de aproximadamente 1:0.2
20 en peso.

Las composiciones de la invención pueden comprender convenientemente además un componente regulador del pH adecuado, por ejemplo una sal de un ácido que se disocie parcialmente en solución acuosa, e incluyen los componentes
25 reguladores del pH que - al desintegrarse la composición en un

medio acuoso (por ejemplo, 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 aproximadamente 5 a aproximadamente 6, sobre su tratamiento con un exceso de agua, por ejemplo de 5 a 100 mililitros. Los ejemplos de los reguladores del pH adecuados 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 del pH preferidos incluyen, por ejemplo, carbonato de calcio, citrato de trisodio, y carbonato ácido de sodio. Los agentes reguladores del pH se pueden utilizar individualmente o en cualquier combinación adecuada para alcanzar el pH deseado, y pueden ser de una concentración de regulador de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 1 mol/litro, de preferencia de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 0.1 mol/litro.

La proporción molar de la terbinafina (equivalente de base) al componente regulador del pH puede ser de aproximadamente 1:0.02 a aproximadamente 1:10, por ejemplo de aproximadamente 1:0.2 a aproximadamente 1:10, de preferencia de aproximadamente 1:0.5 a aproximadamente 1:5, más preferiblemente de aproximadamente 1:0.5 a aproximadamente 1:2.

Se apreciará que la 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);

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

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

10 Las composiciones también pueden incluir de una manera conveniente uno o más aditivos o ingredientes adicionales en una cantidad, por ejemplo, de aproximadamente el 0.01 a aproximadamente el 5 por ciento en peso, basándose en el peso total de la composición no recubierta, por ejemplo:

15 agentes edulcorantes, por ejemplo sorbitol, sacarina, aspartame, acesulfame, o azúcares tales como glucosa, fructosa, o sacarosa; agentes saborizantes, por ejemplo chocolate, cacao, plátano, fresa, o saborizante de vainilla; etcétera. Donde sea apropiado, se pueden emplear los aditivos para el recubrimiento

20 de azúcar o de shellac comúnmente utilizados en confitería.

La determinación de las proporciones procesables en cualquier instancia particular estará en general dentro de la capacidad del experto en la materia. Todas las proporciones y rangos de peso relativos indicados descritos anteriormente, de

25 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.

Las composiciones especialmente preferidas de la invención son minitabledas recubiertas, en donde el recubrimiento comprende un recubrimiento de poliacrilato enmascarador de sabor, de preferencia Eudragit^R E, en donde el recubrimiento de poliacrilato y el núcleo que contiene terbinafina de preferencia se separan mediante un recubrimiento protector que se disuelva fácilmente, de preferencia de un derivado de celulosa, tal como HPMC, y opcionalmente un recubrimiento adicional con una capa que impida la adhesión de las minitabledas unas a otras o a la cubierta de la cápsula, por ejemplo comprendiendo sílice coloidal, tal como Aerosil^R 200; se prefiere más especialmente la composición del Ejemplo 8.

En todavía otro aspecto, la invención proporciona un proceso para la preparación de una composición recubierta de la invención como se define anteriormente, el cual comprende recubrir apropiadamente una forma precursora no recubierta correspondiente de una composición de la invención, utilizando métodos convencionales, por ejemplo como se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a Edición, Editor Alfonso R. Gennaro, Easton, PA: Mack (1990); y en K. Bauer y colaboradores, Überzogene Arzneiformen (1988), Wissensch. VG, Stuttgart; el contenido de los cuales se incorpora a la

presente. Por ejemplo, se puede utilizar un sistema de recubrimiento en, por ejemplo, una bandeja no perforada convencional, o en una bandeja perforada mediante el método de Accela Cota, o el método de recubrimiento de espada sumergida, 5 o se puede utilizar el método de recubrimiento de lecho fluido.

Las composiciones de la 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 10 ingestión. Además, las composiciones de la invención, de preferencia aquéllas que están en una forma recubierta, previenen la alteración del sabor o la pérdida del sabor, al prevenir la interferencia de la terbinafina con los receptores de sabor en la cavidad oral, en particular sobre la lengua.

15 Por consiguiente, las composiciones de la 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 20 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 25 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, y/o mediante la prueba de dureza, 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 partículas del sistema de múltiples partículas de la invención, por ejemplo las minitabledas, se pueden empacar de una manera convencional, por ejemplo en un frasco, o se pueden procesar en cápsulas opcionalmente coloreadas. Estas cápsulas pueden estar, por ejemplo, en dos partes, y cada parte
15 puede ser convenientemente de un color diferente.

Las composiciones de la invención son útiles para las indicaciones conocidas de la terbinafina, por ejemplo para las siguientes condiciones: onicomiosis ocasionada por hongos dermatofitos, sinusitis fúngica, *tinea capitis*, infecciones
20 fúngicas de la piel, para el tratamiento de *tinea corporis*, *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- α -
25 metildimetilasa, o infecciones con *Helicobacter pylori*.

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

En un aspecto adicional de esta modalidad, la invención proporciona un método para el tratamiento de 5 infecciones fúngicas del cuerpo humano, por ejemplo las uñas, el cual comprende administrar una cantidad farmacéuticamente efectiva de una composición de la invención a un sujeto que necesite dicho tratamiento.

Además proporciona un método para inhibir o reducir 10 la alteración del sabor o la pérdida del sabor después de la ingestión de terbinafina, el cual comprende administrar a un sujeto susceptible a la alteración del sabor o a la pérdida del sabor, una cantidad inhibidora o reductora de la alteración del sabor o de la pérdida del sabor, de la composición de la 15 invención.

Además proporciona el uso de una composición de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de infecciones fúngicas del cuerpo humano, en particular de onicomycosis. Además proporciona el uso de una 20 composición de la invención en la fabricación de un medicamento para inhibir o reducir la alteración del sabor o la pérdida del sabor después de la ingestión de terbinafina.

La utilidad de las composiciones de la invención se puede observar en pruebas de biodisponibilidad convencionales o 25 en modelos animales convencionales, por ejemplo aseverando las

dosificaciones 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 aproximadamente 1 miligramo/kilogramo a aproximadamente 10 miligramos/kilogramo, por ejemplo de aproximadamente 1.5 miligramos/kilogramo a aproximadamente 5 miligramos/kilogramo, o, por ejemplo, de aproximadamente 3 a aproximadamente 4 miligramos/kilogramo de peso del cuerpo de equivalente de terbinafina base 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.

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 equivalente de base de sustancia activa, o, por ejemplo, una o dos cápsulas con minitabledas que comprendan 350 miligramos de equivalente de base de sustancia activa en total, o en forma de liberación sostenida. Se prefieren las formas de liberación inmediata. Se prefieren las composiciones de los Ejemplos 5 y 8, en especial del Ejemplo 8.

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.

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[®], o como se describe en H.P. Fiedler, "Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete", Editio Cantor Verlag Aulendorf, Aulendorf, 4^a Edición revisada y expandida (1996); o en 5 "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 10 se incorpora a la presente como referencia.

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 15 dentro del rango del 10 por ciento a aproximadamente el 70 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 20 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 de la terapia, de la fase de la 25 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.

Como se indicó anteriormente, un método de tratamiento preferido de acuerdo con la invención (referido posteriormente en la presente como el método A), es un ciclo intermitente en donde se administra la terbinafina (350 miligramos de equivalente de base) diario durante aproximadamente la mitad, es decir dos semanas, de un ciclo de 28 días o mensual, seguido por aproximadamente dos semanas, es decir 14 ó 16-17 días del resto (sin fármaco). Luego se repite este ciclo para un total de tres o cuatro, en especial tres ciclos.

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

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 síntomas de Eventos Adversos después de una semana.

Un ensayo farmacológico estándar adicional es, por ejemplo, un estudio de biodisponibilidad/efecto del alimento, en un estudio cruzado aleatorizado, de marca abierta, de tres periodos, para evaluar la biodisponibilidad relativa de una composición de la invención, por ejemplo las cápsulas de los Ejemplos 5 u 8, comparándose con tabletas de liberación inmediata de terbinafina convencionales, y para evaluar el efecto del alimento sobre la farmacocinética de las composiciones de la invención después de una sola dosis en 24 sujetos adultos sanos. El estudio incluye los siguientes tres tratamientos:

- tratamiento A: una sola tableta estándar de liberación inmediata de 250 miligramos bajo condiciones en ayunas;

- tratamiento B: cápsula de 350 miligramos (175 miligramos dos veces) del Ejemplo 5, bajo condiciones en ayunas; y

- tratamiento C: cápsula de 350 miligramos (175 miligramos dos veces) del Ejemplo 5 bajo condiciones con alimento.

Por cada uno de los tres periodos de tratamiento, se realizan evaluaciones de seguridad y se recolectan muestras de sangre en puntos del tiempo definidos hasta 96 horas después de

la dosificación, para determinar, entre otras cosas, t_{max} , C_{max} , y AUC (área debajo de la curva) de la terbinafina.

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.

Un ensayo clínico terapéutico se puede efectuar basándose en los principios de los ensayos farmacológicos convencionales mencionados anteriormente. Por ejemplo, se puede efectuar un estudio aleatorizado doble ciego, con control positivo y control de placebo, con sujetos que tengan onicomiosis de las uñas de los pies, confirmada mediante microscopio y cultivo. El tratamiento se realiza de preferencia con tres ciclos de 28 días o mensuales en el método de la invención, utilizando las cápsulas de 175 miligramos del Ejemplo 5, y con el tratamiento original durante 12 semanas. Se pueden efectuar 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. Las concentraciones de terbinafina en 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. 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.

Las composiciones para utilizarse en el método de la invención son útiles para las mismas indicaciones que para las tabletas de terbinafina de liberación inmediata conocidas, por ejemplo sinusitis fúngica y onicomycosis. La utilidad de las composiciones de la invención se puede observar en pruebas clínicas convencionales o en modelos animales convencionales.

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 miligramos Lamisil[®]. 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.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. No son limitantes. Todas las temperaturas están en grados Centígrados.

Se utilizan las siguientes abreviaturas:

HPMC = hidroxipropilmetilcelulosa

PM = peso molecular

PEG = polietilenglicol

5

Ejemplo A: Tabletillas de liberación inmediata no recubiertas

Se hacen tabletas (liberación inmediata) conteniendo 350 miligramos de terbinafina (equivalente de base) en una forma de sal de clorhidrato, de una manera análoga a la Lamisil^R conocida, o a otras tabletas de terbinafina.

10

Las tabletas tienen la misma composición que se indica bajo "Núcleo" en el Ejemplo 1 más adelante en la presente, y están sin recubrimiento.

Para utilizarse en la presente, para el ciclo intermitente, por ejemplo, se administran una tableta (350 miligramos) o dos tabletas (700 miligramos) una vez al día durante 14 días consecutivos de cada ciclo.

15

Ejemplo B: Tabletillas de liberación sostenida no recubiertas

20

Componentes

Cantidades

(mg/tableta)

Clorhidrato de terbinafina*

393.75 miligramos

25 HPMC (Methocel^R K100MP)

51.75 miligramos

	Celulosa microcristalina	101.25 miligramos
	Sílice coloidal (Aerosil 200 [®])	2.73 miligramos
	Estearato de magnesio	2.73 miligramos
5	Peso total (de la tableta)	552.21 miligramos

 * corresponde a 350 miligramos de terbinafina base.

La formulación se prepara mediante procedimientos
 10 convencionales. El clorhidrato de terbinafina se puede granular
 previamente con, por ejemplo, una tercera parte de la
 hidroxipropilmetilcelulosa.

Para utilizarse en la presente invención para el
 ciclo intermitente, por ejemplo, se administran una tableta
 15 (350 miligramos de equivalente de terbinafina base) o dos
 tabletas (700 miligramos) una vez al día durante 14 días
 consecutivos de cada ciclo.

Ejemplo 1: Tabletass recubiertas

20 Se preparan tabletas recubiertas de una manera
 convencional, 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.
 25 Las tabletas obtenidas tienen la siguiente composición:

	Componentes	Cantidades	
		%	mg/tableta
	Núcleo:		
5	Clorhidrato de terbinafina*	72.1	393.75
	HPMC (USP tipo 2910, 3 cps)	3.0	16.38
	Celulosa microcristalina	12.4	67.62
	Glicolato de almidón de sodio	11.5	62.79
	Sílice coloidal	0.5	2.73
10	Estearato de magnesio	0.5	2.73
	Peso total (de la tableta no recubierta)	100.0	546.00
	Recubrimiento:		
	Eudragit E PO ^R (polvo)	68.5	4.00
15	Dodecilsulfato de sodio	4.5	0.26
	Sebacato de dibutilo	9.1	0.53
	Estearato de magnesio	18.0	1.05
	Peso total (del recubrimiento por tableta)	100.0	5.84
20	Peso total (de la tableta recubierta)		551.84

* corresponde a 350 miligramos de terbinafina base.

Para utilizarse en la presente invención para ciclo
 25 intermitente, por ejemplo, se administran una tableta (350

miligramos de equivalente de terbinafina base) o dos tabletas (700 miligramos) una vez al día durante 14 días consecutivos de cada ciclo.

5 **Ejemplos 2 a 4: Minitabletas recubiertas**

Se preparan minitabletas de una manera convencional mediante granulación acuosa de una parte de los ingredientes, mezclando con los otros ingredientes en la etapa seca, comprimiendo y recubriendo las minitabletas resultantes con una
10 dispersión acuosa de los ingredientes de recubrimiento. Las minitabletas redondas biconvexas resultantes tienen un diámetro de aproximadamente 2.0 a 2.1 milímetros:

15

20

25

5

10

15

20

Componentes	Ejemplo 2		Ejemplo 3		Ejemplo 4	
	% de masa total	mg/minita bleta	% de masa total	mg/minita bleta	% de masa total	mg/minita bleta
Núcleo:						
Clorhidrato de terbinafina*	63.80	4.6875	64.17	4.6875	63.42	4.6875
HPMC 603 (USP tipo 2910, 3 cps)	2.65	0.1950	2.67	0.1950	2.64	0.1950
Celulosa microcristalina	10.96	0.8050	11.02	0.8050	10.89	0.8050
Almidón de carboximetilo de sodio	10.17	0.7475	10.23	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
Peso total (de la minitableta no recubierta)		6.5328		6.5328		6.5328
Recubrimiento 1:						
HPMC 603 (USP tipo 2910, 3 cps)	2.14	0.1570	2.15	0.1570	2.26	0.1671
PEG (PM nominal 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* (polvo)	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
Peso total (de los recubrimientos por minitableta)		0.8141		0.7724		0.8581
Peso total (de la minitableta recubierta)	100	7.3469	100	7.3052	100	7.3909

*corresponde a 4.1667 miligramos de terbinafina base.

Para utilizarse en la presente invención para el ciclo intermitente, por ejemplo, se administran 84 minitables (350 miligramos de equivalente de terbinafina base) una vez al día durante 14 días consecutivos de cada ciclo.

5

Ejemplo 5: Cápsulas de gelatina dura que comprenden minitables doblemente recubiertas con una capa antiadherente

a) Minitables:

Las minitables se preparan de una manera }
10 convencional 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 redondas biconvexas resultantes tienen un
15 diámetro de aproximadamente 2.0 a 2.1 milímetros:

Componentes	Cantidad (mg/minitabela)

Fase Interna:

20	Clorhidrato de terbinafina*	4.6875
	HPMC (USP tipo 2910, 3 cps)	0.1950
	Celulosa microcristalina	0.3325
	Almidón de carboximetilo de sodio	0.5850
	Sílice coloidal (Aerosil 200 ^R)	0.0325

25

Fase Externa:

Celulosa microcristalina	0.4725
Almidón de carboximetilo de sodio	0.1625
Estearato de magnesio	0.0653

5

Recubrimiento 1 (protector):

HPMC 603 (USP tipo 2910, 3 cps)	0.10026
PEG (PM nominal 8000)	0.02004
Sílice coloidal (Aerosil 200 ^R)	0.07986

10	Agua purificada	2.03340
----	-----------------	---------

Recubrimiento 2 (enmascarador de sabor):

	Eudragit E PO ^R (polvo)	0.33420
	Laurilsulfato de sodio	0.02200
15	Sebacato de dibutilo	0.04400
	Estearato de magnesio	0.08800
	Agua purificada	1.60380

Capa antiadherente:

20	Sílice coloidal (Aerosil 200 ^R)	0.03625
----	---	---------

Peso total (de la minitableta recubierta) 7.25741

*corresponde a 4.1667 miligramos de terbinafina base.

b) Cápsulas:

Las minitables recubiertas obtenidas como se describe en a) anterior, se rellenan en cápsulas de gelatina duras de una manera convencional, utilizando opcionalmente un
5 agente colorante apropiado.

Para utilizarse en la presente invención para el ciclo intermitente, por ejemplo, se administran una cápsula conteniendo 84 minitables (350 miligramos una vez), o dos cápsulas conteniendo 42 minitables cada una (175 miligramos
10 dos veces) (350 miligramos de equivalente de terbinafina base en total) una vez al día durante 14 días consecutivos de cada ciclo.

Ejemplo 6: Cápsulas de gelatina dura que comprenden
15 minitables no recubiertas

Se preparan minitables y se formulan en cápsulas, y se pueden utilizar para el ciclo intermitente, como se describe en el Ejemplo 5, pero omitiendo los dos recubrimientos y la capa antiadherente (peso total: 6.5328 miligramos/minitableta).

20

Ejemplo 7: Cápsulas de gelatina dura que comprenden
minitables mono-recubiertas

Se preparan minitables, y se formulan en cápsulas, y se pueden utilizar para el ciclo intermitente como se
25 describe en el Ejemplo 5, pero utilizando para el recubrimiento

1, 0.02662 miligramos de sílice coloidal (Aerosil 200^R) en lugar de 0.07986 miligramos, y omitiendo el recubrimiento 2 y la capa antiadherente (peso total: 6.6797 miligramos/minitableta).

5 **Ejemplo 8: Cápsulas de gelatina dura que comprenden minitabletas con un recubrimiento protector reducido**

Se preparan minitabletas, y se formulan en cápsulas, y se pueden utilizar para el ciclo intermitente como se describe en el Ejemplo 5, pero utilizando para el recubrimiento
10 1, 0.02662 miligramos de sílice coloidal (Aerosil 200^R) en lugar de 0.07986 miligramos.
(peso total: 7.20417 miligramos/minitableta).

Ejemplos 9 y 10: Cápsulas de gelatina dura que comprenden minitabletas recubiertas para enmascarar el sabor, pero sin recubrimiento protector

Se preparan minitabletas, y se formulan en cápsulas, y se pueden utilizar para el ciclo intermitente como se describe en el Ejemplo 5, excepto que las minitabletas
20 preparadas no tienen el recubrimiento protector 1 (peso total: 7.05725 miligramos/minitableta) (Ejemplo 9); en una variante, no tienen el recubrimiento protector 1, y el recubrimiento enmascarador de sabor 2 no tiene Eudragit E^R, laurilsulfato de sodio, y sebacato de dibutilo, y tiene la siguiente
25 composición:

Ejemplo 10**Cantidad (mg/minitableta)****Recubrimiento 2 (enmascarador de sabor)**

5	Estearato de magnesio	0.06684
	Polisorbato 80 ^R	0.06684
	Eudragit RD100 ^R	0.33420
	Agua purificada	2.20572
10	Peso total (de la minitableta recubierta)	7.03693

Ejemplo 11: Cápsulas de gelatina dura que comprenden minitabletas con un recubrimiento protector mejorado

Se preparan minitabletas, y se formulan en cápsulas, y se pueden utilizar para el ciclo intermitente como se describe en el Ejemplo 5, pero para el recubrimiento 1 (protector), se triplican las cantidades de HPMC y PEG 8000 (0.30078 y 0.06012 miligramos/minitableta, respectivamente), y se utilizan 6.10020 miligramos de agua purificada en lugar de 2.03340 miligramos (peso total de 7.49801 miligramos/minitableta).

Ejemplos 12 a 14: Cápsulas de gelatina dura que comprenden minitabletas con un recubrimiento 2 modificado

Se preparan minitabletas, y se formulan en cápsulas,

66

y se pueden utilizar para el ciclo intermitente como se describe en el Ejemplo 5, pero para el recubrimiento 1 (protector), la cantidad de sílice coloidal (Aerosil 200^R) se reduce (0.02662 miligramos/minitableta en lugar de 0.07986 miligramos/minitableta), y para el recubrimiento 2 (enmascarador de sabor), se utilizan los siguientes ingredientes:

10

15

20

Componente	Cantidad (mg/minitableta)		
	Ejemplo 12	Ejemplo 13	Ejemplo 14
Recubrimiento 2 (enmascarador de sabor):			
Eudragit E PO ^R (polvo)	0.3342	0.3342	0.3342
Laurilsulfato de sodio	0.03342	nada	nada
Sebacato de dibutilo	nada	nada	0.01671
Estearato de magnesio	0.11726	0.16710	0.16710
Acido esteárico	0.04749	nada	nada
PEG 8000 ^R	nada	0.03342	0.03342
Etanol	nada	2.88749	2.87746
Agua purificada	3.03360	1.92499	1.91831
Peso total (minitableta recubierta)	7.24834	7.25069	7.26740

25

Ejemplos 15 y 16: Cápsulas de gelatina dura que comprenden minitabledas con una capa antiadherente modificada

Se preparan minitabledas, y se formulan en cápsulas, y se pueden utilizar para el ciclo intermitente como se describe en el Ejemplo 5, pero utilizando, para el recubrimiento 1 (protector), 0.02662 miligramos de sílice coloidal (Aerosil 200^R) en lugar de 0.07986 miligramos, y para la capa antiadherente, reemplazando la mayor parte (Ejemplo 15) o toda (Ejemplo 16) la sílice coloidal con los siguientes ingredientes:

Componente	Cantidad (mg/minitableda)	
	Ejemplo 15	Ejemplo 16
Capa antiadherente:		
HPMC 603 ^R	0.05013	nada
PEG 8000 ^R	0.01002	0.07350
Sílice coloidal	0.01331	nada
Agua purificada	1.01670	0.66150
Peso total (de la minitableda recubierta)	7.24138	7.24142

REIVINDICACIONES

5

1. Una forma de dosificación sólida de terbinafina para administración oral, la cual está recubierta y/o es de múltiples partículas.

10

2. Una forma de dosificación de la reivindicación 1, la cual comprende tabletas recubiertas.

3. Una forma de dosificación de la reivindicación 1, la cual es de múltiples partículas.

15

4. Una forma de dosificación de la reivindicación 1, la cual comprende minitabledas opcionalmente recubiertas en cápsulas.

20

5. El uso de terbinafina como agente activo en la fabricación de un medicamento para utilizarse en un ciclo intermitente, en donde la terbinafina se administra por más de una tercera parte del ciclo.

25

6. Un paquete que contiene una pluralidad de composiciones de terbinafina configuradas para dosificarse en el uso de la reivindicación 5, en donde sea conveniente junto

con instrucciones para su uso, tales como un paquete de calendario.

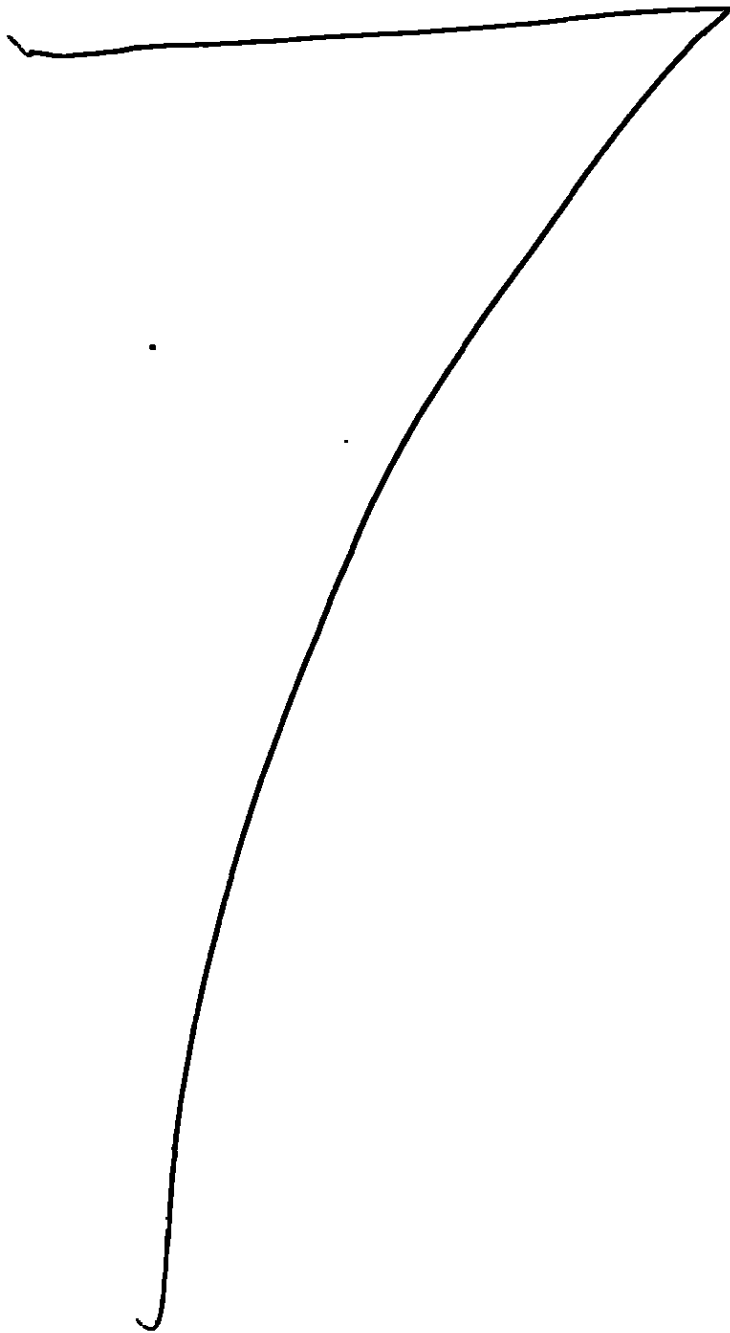
5

10

15

20

25



RESUMEN

5

Composiciones farmacéuticas para administración oral,
las cuales comprenden terbinafina, y un método para administrar
altas dosificaciones mientras que se minimizan los efectos
10 asociados con, por ejemplo, una alta carga de dosificación, por
ejemplo formulaciones de tabletas recubiertas o de múltiples
partículas, tales como minitabledas en cápsulas.

15

* * * * *

20

25

Industria y Comercio

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Folios: 70

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y

Radicación: 02062117 00000000

Fecha (MM): 2002-07-18 16:06:16

Trámite: 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

USUARIO RADICADOR

PATENTE DE INVENCION [X]

MODELO DE UTILIDAD [] [X]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] [X]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [] [X]
- Descripción de la invención [] [X]
- Dibujos de ser estos pertinentes [] [X]
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas [] [X]

COMPLETA [X]

INCOMPLETA [] []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial. [] []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. [] []
- Representación gráfica y foto gráfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño. [] []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. [] []

COMPLETA []

INCOMPLETA [] []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. [] []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. [] []
- Representación gráfica del esquema de trazado [] []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. [] []

COMPLETA []

INCOMPLETA [] []

Firma Responsable

Fecha:

Carrera 13 No. 27-00 Piso 2 mezzanina
Conmutador: 352 08 40
Fax: 350 52 20 e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 01-62117

Fecha: 28 de julio del 2002

Se certifica que:

Desde fecha 16 de Abril de 1997,
del folio 90.643 al folio 90.650 del
libro de Protocolo N° 311, obra el
poder N° 17398 conferido por NOVARTIS AG
(NOVARTIS SA) (NOVARTIS INC)
domiciliado(a) en Basilea, Suiza
al doctor Jimena Escobar Uribe y/o Ignacio
Escobar Uribe.

Facultad para desistir y sustituir si.

Revisado 202027.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: info@sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

Folio 73

2020
Bogotá, D. C.

Doctor(a)
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado(a)

Oficio No. 13743

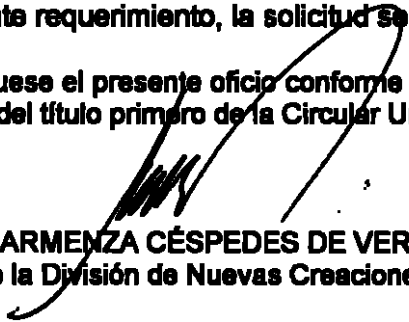
REFERENCIA: Radicación 02-62117
Trámite 002
Evento 001
Actuación 430
Folios 001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Allegar copia del documento en que conste la cesión del derecho a la patente otorgado por los inventores al solicitante o a su causante (art. 26-k, Dec 486/2000).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 01.03.2002

Se recuerda al interesado que debe presentar, dentro de los diecisiete meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de las solicitudes cuyas prioridades se invocan, copia de las mismas certificadas por la autoridad que la expidió y, en los casos en que haya lugar, la traducción simple del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de éste plazo, acarreará la pérdida de la prioridad invocada.

202027

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia