

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-099579- -00000-0000

Fecha: 2011-08-05 17:19:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 144

TITULO: MÉTODOS PARA REDUCIR LA PROLIFERACIÓN Y VIABILIDAD DE
LOS AGENTES MICROBIANOS.

SOLICITANTE: TARGETED DELIVERY TECHNOLOGIES LIMITED.

DIRECCIÓN: Palazzo Pietro Stiges, 90 Strait, Street, Valleta-Malta.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 05 de Agosto de 2011

P2011/000151



No. 11-099579- -00000-0000

Fecha: 2011-08-05 17:19:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 144

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2011/000151

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: TARGETED DELIVERY
TECHNOLOGIES LIMITED.Dirección: Palazzo Pietro Stiges, 90 Strait
Street, Valleta-MaltaNacionalidad o Domicilio: MaltaLugar de Constitución: Malta

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: CARLOS R. OLARTEDirección: Diagonal 34 No 5-28 Bogotá D.C.Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295INVENTOR (ES)
(72)Nombre: VER PAGINA ADJUNTADirección: VER PAGINA ADJUNTANacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2009/051593Fecha Julio 23, 2009Publicación Internacional No. WO 2010/090654Fecha Agosto 12, 2010

6

Título (54) MÉTODOS PARA REDUCIR LA PROLIFERACIÓN Y VIABILIDAD DE
LOS AGENTES MICROBIANOS.Clasificación Internacional (51) A61K 9/107; A61K 31/137; A61K 47/24; A61K
47/44; A61P 31/10; A61P 31/04; A61P 33/00.

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Febrero 05, 2009

(31) Número de
Solicitud

61/150,288

9

Comprobante de pago No. 11-Fecha Agosto de 2011



ANEXOS



Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.



Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.



Poderes, si fuere el caso.



Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.



Declaraciones.



Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



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.



De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.



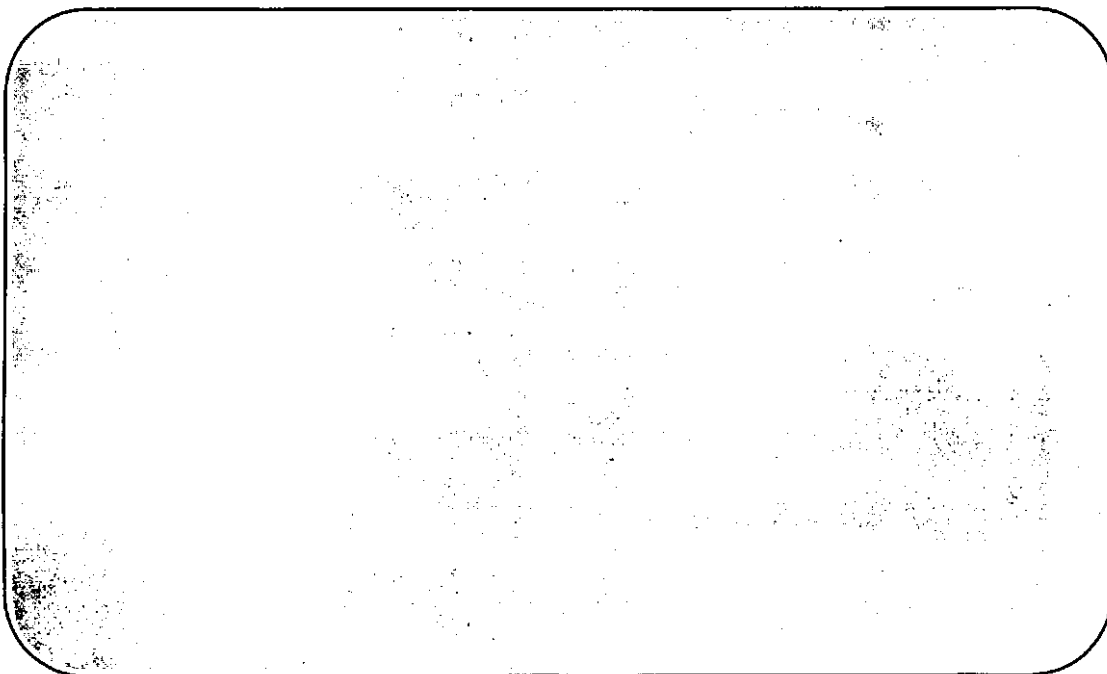
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2009/051593

William HENRY

No. 1 Kemps Piece High Street,
Haddenham, Country Bucks HP178LA
Reino Unido
Nacionalidad: Británica

Henk-Andre KROON

40 East 65th Street,
Apartment 3R, New York,
NY 10065
Estados Unidos de America
Nacionalidad: Neerlandés

Linda SUMMERTON

6 Moreton End Lane,
Harpenden AL5 2EX
Reino Unido
Nacionalidad: Británica

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0075745
		Bogotá D.C., Agosto 05 de 2011 - 16:26:49

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS	NI 830.122.870
--	----------------

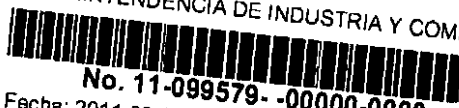
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	444450871	05/08/2011	2.273.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
			\$571.000.00
=====			

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-099579- -00000-0000

Fecha: 2011-08-05 17:19:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 144

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
12 August 2010 (12.08.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/090654 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 9/107 (2006.01) A61P 31/10 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)
A61K 47/24 (2006.01) A61P 33/00 (2006.01)
A61K 47/44 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2009/051593

(22) International Filing Date:

23 July 2009 (23.07.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/150,288 5 February 2009 (05.02.2009) US

(71) Applicant (for all designated States except US): TDT, LTD. [MT/MT]; Palazzo Pietro Stiges, 90 Strait Street, Valleta (MT).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): HENRY, William [GB/GB]; No. 1 Kemps Piece High Street, Haddenham, County Bucks HP178LA (GB). KROON, Henk-Andre [NL/US]; 40 East 65th Street, Apartment 3R, New York, NY 10065 (US). SUMMERTON, Linda [GB/GB]; 6 Moreton End Lane, Harpenden AL5 2EX (GB).

(74) Agents: COHEN, Andrew, D. et al.; Jones Day, 222 East 41st St., New York, NY 10017-6702 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: METHODS OF REDUCING THE PROLIFERATION AND VIABILITY OF MICROBIAL AGENTS

(57) Abstract: The invention relates to formulations of an antimicrobial agent, a lipid, and optionally a surfactant, and uses thereof for reducing the proliferation and viability of microbial agents.

WO 2010/090654 A1

METHODS OF REDUCING THE PROLIFERATION AND VIABILITY OF MICROBIAL AGENTS

1. PRIORITY

[0001] This application claims the benefit of United States Provisional Application No. 61/150,288, filed February 5, 2009, the contents of which are hereby incorporated by reference in its entirety.

2. FIELD OF INVENTION

[0002] The invention relates to formulations of an antimicrobial agent, a lipid, and optionally a surfactant, and uses thereof for reducing the proliferation and viability of microbial agents.

3. BACKGROUND OF THE INVENTION

[0003] The treatment of various diseases in humans, animals and plants is often hampered by the presence of barriers that have low permeability to therapeutic agents. The skin, for example, is fairly impenetrable and as such, many common therapeutic agents must be applied parenterally, *i.e.*, via intravenous, intramuscular, or intradermal administration. Fingernails and toenails also serve as barriers in the treatment of onychomycosis, a fungal infection of the fingernails and toenails that results in thickening, discoloration, splitting of the nails and lifting of the nails from the nail bed. In the case of bacterial infections, gram-negative bacteria, mycobacteria and mycoplasma are unusually successful in surviving in the presence of toxic compounds because they produce effective permeability barriers, comprising the outer membrane and the mycolate-containing cell wall, on the cell surface. In addition, the transport of different agents into plant tissues is subject to even more severe constraints due to the high permeability barrier of the cuticular wax layers. Thus, noninvasive delivery of therapeutic agents across biological barriers would be advantageous in treating several diseases.

4. SUMMARY OF THE DISCLOSURE

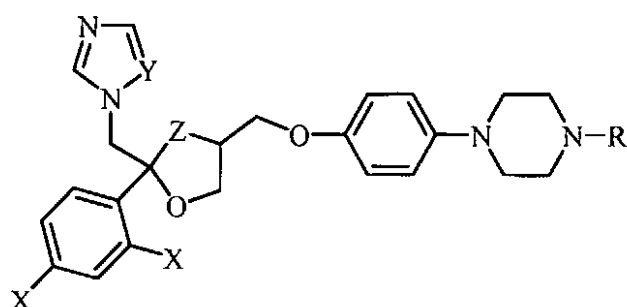
[0004] Applicant has surprisingly determined that the efficacy of action of an antimicrobial agent can be significantly enhanced by formulation with appropriate lipids and optionally surfactants. In one example, applicant has determined that the action of an antifungal agent can be accelerated (*e.g.*, there is a faster killing time) and that an antifungal

agent can even have a different mechanism of action when present in such formulations. Applicant has also determined that such antifungal formulations result in a more even distribution of an antifungal agent throughout a mycotic agent and thus leads to more comprehensive killing of the fungus. Applicant has further determined that such antifungal formulations can lead to a decrease in sporulation of mycotic agents. These findings allow other antimicrobial agents to be formulated with appropriate lipids and optionally surfactants to enhance their activity and thereby allow use of otherwise poorly active agents for new treatment regimes. In an embodiment, the efficacy of action of an antimicrobial agent can be enhanced by formulation in a lipid based particulate.

[0005] Provided herein are antimicrobial formulations which may be used to reduce the proliferation or viability of a microbial agent, including fungi, bacteria, and mycoplasma. For example, the formulations are used to inhibit sporulation of a microbial agent. The formulations are also used for screening compounds for antimicrobial activity. The formulations provided herein comprise one or more antimicrobial agents, one or more lipids, and optionally one or more surfactants in a pharmaceutically acceptable carrier.

[0006] Provided herein are examples of antimicrobial agents that may be efficaciously formulated to treat a human, an animal, or a plant that has been infected with a microbial agent, including fungi, bacteria, and mycoplasma.

[0007] Specific examples of antifungals include, but are not limited to, 5-fluorocytosine, Abafungin, Acrisorcin, Amorolfine, Albaconazole, Albendazole, Amorolfine, Amphotericin B, Anidulafungin, Arasertaconazole, Azithromycin, Becliconazole, Benzodithiazole, Bifonazole, Butenafine, Butoconazole, Calbistrin, Caspofungin, Chloroxine, Chlorphenesin, Ciclopiroxamine, Ciclopirox, Cioteronel, Clotrimazole, Croconazole, Cytoporins, Deoxymulundocandin, Eberconazole, Econazole, Efungumab, Fenticonazole, Flavanoid glycosides, Fluconazole, Flutrimazole, Flucytosine, Fosfluconazole, Genaconazole, Gentian violet, Griseofulvin, Griseofulvin-PEG, Haloprogin, Hydroxy itraconazole, Isoconazole, Itraconazole, Ketoconazole, Lanoconazole, Letrazuril, Liranaftate, Luliconazole, Micafungin, Miconazole, Mycophenolic acid, Naftifine, N-chlorotaurine, Natamycin, Nitazoxanide, Nitro-ethylene based antifungals, Nystatin, Omoconazole, Oxiconazole, Polyene macrolide, Posaconazole, Pramiconazole, Quinolone analogs, Rapamycin, Ravuconazole, Rilopirox, Samidazole, Sertaconazole, Sitamaquine, Sordaricin, Squalestatin, Squalene, a Squaline Expoxidase Inhibitor, Sulconazole, Sultriecin, Tafenoquine, Terbinafine, Terconazole, Tioconazole, Tolnaftate, and Voriconazole, or a compound of Formula I:



(I)

or a single enantiomer, a mixture of enantiomers, or a mixture of diastereomers thereof; or a pharmaceutically acceptable solvate, hydrate, or salt thereof; where R is C₁₋₁₂ alkyl, C₁₋₁₂ acyl, or heteroaryl-C₆₋₁₄ aryl; X is halo; Y is N or CH; and Z is CH₂ or O, or combinations of any of the above. In certain embodiments, the antifungal formulations provided herein comprise one of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof; one or more phospholipids, and optionally one or more nonionic surfactants. In an embodiment of the invention, two or more antifungal agents may be formulated together. The disclosure relates to formulations, such as solutions, suspensions, gels, fluid gels, emulsions, emulsion gels, lotions, ointments, film forming solutions, creams, sprays, and lacquers. In one embodiment, the antifungal formulations provided herein comprise an antifungal agent that is from a class of antifungal agents that include, but are not limited to antimetabolites, macrolides, echinocadins, imidazoles, triazoles, benzylamines, echinocadins, griseofulvins, allylamines, polyenes, thiocarbamates, and halogenated phenol ethers.

[0008] The antifungal formulations provided herein facilitate the uptake of the antifungal by the phospholipid membranes of the hypha of a mycotic agent. In certain embodiments, the antifungal formulations facilitate the uptake of the antifungal by the Spitzenkorper or Polarisome regions of the hypha of a mycotic agent. Embodiments provided herein are useful in preparations for the application, administration and/or transport of the antifungal, especially for medicinal or biological purposes, into and through barriers and constrictions, such as phospholipid membranes of the Spitzenkorper or Polarisome regions of the hypha of a mycotic agent.

[0009] In particular, the disclosure encompasses methods for reducing the proliferation or viability of a mycotic agent comprising contacting said mycotic agent with an effective amount of an antifungal agent, wherein said antifungal agent is formulated with a lipid and a surfactant, and wherein said antifungal agent is adsorbed by phospholipid membranes of the

Spitzenkorper or Polarisome regions of the hypha of said mycotic agent. The disclosure also encompasses methods of inhibiting the sporulation of a mycotic agent, comprising contacting said mycotic agent with an effective amount of one or more antifungal agents, wherein said antifungal agent is formulated with a lipid and a surfactant, and wherein said antifungal agent is adsorbed up by phospholipid membranes of the Spitzenkorper or Polarisome regions of the hypha of said mycotic agent. The disclosure further encompasses methods of screening compounds for antifungal activity comprising contacting a mycotic agent with an effective amount of a compound, wherein said compound is formulated with a lipid and a surfactant, and detecting a reduction in the proliferation or viability of said mycotic agent, wherein said compound is adsorbed by the phospholipid membranes of the Spitzenkorper or Polarisome regions of the hypha of said mycotic agent.

[0010] Specific examples of mycotic agents include, but are not limited to, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Dermatophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, and *Epidermophyton floccosum*, *Candida albicans*, *Malassezia furfur*, *Microsporum canis*, *Trichophyton tonsurans*, *Microsporum audouini*, *Microsporum gypseum*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton interdigitalis*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton sulphureum*, *Trichophyton schoenleini*, *Trichophyton megnini*, *Trichophyton gallinae*, *Trichophyton crateriform*, *Trichomonas* and *Haemophilus vaginalis*, *Trypanosoma brucei*, and *Trypanosoma cruzi*. Further examples of mycotic agents can be found in Section 4.1.1.

[0011] Also provided herein are antibacterial formulations which may be used to reduce the proliferation or viability of bacterial agents. The formulations can, for example, comprise one or more antibacterial agents, one or more lipids, and optionally one or more surfactants in a pharmaceutically acceptable carrier, wherein the antibacterial is benzyl alcohol, methyl paraben ethanol, isopropanol, glutaraldehyde, formaldehyde, a chlorine compound, and iodine compound, hydrogen peroxide, peracetic acid, ethylene oxide, triclocarban, chlorhexidine, alexidine, triclosan, hexachlorophene, polymeric biguanides, formaldehyde, aminoglycoside antibiotics, glycopeptides, amphenicol antibiotics, ansamycin antibiotics, cephalosporins, cephamycins oxazolidinones, penicillins, quinolones, streptogamins, tetracyclins, and analogs thereof. In one embodiment, the antibacterial agent is an antibiotic. Specific examples of antibiotics include, but are not limited to aminoglycoside antibiotics, glycopeptides, amphenicol antibiotics, ansamycin antibiotics, cephalosporins, cephamycins oxazolidinones, penicillins, quinolones, streptogamins, tetracyclins, and analogs thereof.

[0012] The antibacterial formulations provided herein facilitate the uptake of the antibacterial by the phospholipid membranes of a bacterium. In an embodiment, the antibacterial formulations are used to inhibit sporulation of a bacterium. Embodiments provided herein are useful in preparations for the application, administration and/or transport of the antibacterial, especially for medicinal or biological purposes, into and through barriers and constrictions, such as phospholipid membranes of a bacterium.

[0013] In particular, the disclosure encompasses methods for reducing the proliferation or viability of a bacterium, comprising contacting said bacterium with an effective amount of one or more antibacterial agents, wherein said antibacterial agent is formulated with a lipid and optionally a surfactant, and wherein said antibacterial agent is adsorbed by the phospholipid membranes of the bacterium. The disclosure also encompasses methods of inhibiting the sporulation of a bacterium, comprising contacting said bacterium with an effective amount of an antibacterial agent, wherein said antibacterial agent is formulated with a lipid and a surfactant, and wherein said antibacterial agent is adsorbed by the phospholipid membranes of the bacterium. Specific examples of bacteria include, but are not limited to *E. coli*, *Klebsiella*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Pseudomonas*, *Clostridium*, *Enterococcus*, *Bacillus*, *Acinetobacter baumannii*, *M. tuberculosis*, *Chlamydia*, *N. gonorrhea*, *Shigella*, *Salmonella*, *Proteus*, *Gardnerella*, *Nocardia*, *Nocardia asteroides*, *Planococcus*, *Corynebacteria*, *Rhodococcus*, *Vibrio*, *Cholera*, *Treponema pallidum*, *Pseudomonas*, *Bordetella pertussis*, *Brucella*, *Francisella tularensis*, *Helicobacter pylori*, *Leptospira interrogans*, *Legionella pneumophila*, *Yersinia*, *Pneumococcus*, *Meningococcus*, *Hemophilus influenza*, *Toxoplasma gondii*, *Compylobacteriosis*, *Moraxella catarrhalis*, *Donovanosis*, and *Actinomycosis*. Further examples of bacteria can be found herein, in Section 4.1.2.

[0014] In one embodiment, the bacterium is a mycobacterium. In a specific embodiment, the mycobacterium is *Mycobacterium tuberculosis*. Examples of antibacterials that can be used to inhibit the proliferation or viability of *Mycobacterium tuberculosis* include, but are not limited to Isoniazid, Rifampin, Pyrazinamide, Ethambutol, and Streptomycin.

[0015] In another embodiment, the bacterium is a mycoplasma. Examples of mycoplasma include, but are not limited to, *Mycoplasma (M.) buccale*, *M. faucium*, *M. fermentans*, *M. Genitalium*, *M. hominis*, *M. lipophilum*, *M. oral*, *M. penetrans*, *M. pneumoniae*, *M. salivarium*, or *M. spermatophilum*. Examples of agents, in particular antibiotics, that can be

used to inhibit the proliferation or viability of a mycoplasma include, but are not limited to, erythromycin, azithromycin, clarithromycin, tetracycline, doxycycline, minocycline, clindamycin, ofloxacin, and chloramphenicol.

[0016] Many assays well-known in the art can be used to assess the proliferation and viability of microbial agents following exposure to the formulations provided herein. For example, proliferation of microbial agents can be assayed by measuring Bromodeoxyuridine (BrdU) incorporation, (3H) thymidine incorporation, by direct cell count, or by detecting changes in transcription, translation or activity of known genes such as proto-oncogenes (*e.g.*, *fos*, *myc*) or cell cycle markers (*Rb*, *cdc2*, *cyclin A*, *D1*, *D2*, *D3*, *E*, etc). The levels of such protein and mRNA and activity can be determined by any method well known in the art. For example, protein can be quantitated by known immunodiagnostic methods such as ELISA, Western blotting or immunoprecipitation using antibodies, including commercially available antibodies. mRNA can be quantitated using methods that are well known and routine in the art, for example, using northern analysis, RNase protection, or polymerase chain reaction in connection with reverse transcription.

[0017] Cell viability can be assessed by using trypan-blue staining or other cell death or viability markers known in the art. In a specific embodiment, the level of cellular ATP is measured to determine cell viability. In specific embodiments, cell viability is measured in three-day and seven-day periods using an assay standard in the art, such as the CellTiter-Glo Assay Kit (Promega) which measures levels of intracellular ATP. A reduction in cellular ATP is indicative of a cytotoxic effect. In another specific embodiment, cell viability can be measured in the neutral red uptake assay. In other embodiments, visual observation for morphological changes may include enlargement, granularity, formation of vacuoles, cells with ragged edges, a filmy appearance, rounding, detachment from the surface of the well, or other changes. These changes are given a designation of T (100% toxic), PVH (partially toxic-very heavy-80%), PH (partially toxic-heavy-60%), P (partially toxic-40%), Ps (partially toxic-slight-20%), or 0 (no toxicity-0%), conforming to the degree of cytotoxicity seen. A 50% cell inhibitory (cytotoxic) concentration (IC_{50}) is determined by regression analysis of these data.

[0018] Any assay well known in the art can be used to determine the spore count of microbial agents following exposure to the formulations provided herein. For example, the viable microbial spore count can be measured by colony counting, then the total microbial spore count can be measured by direct microscopic counting, the procedures for which are

described in more detail in Section 4.9. The ratio of viable to total microbial spore count yields the fraction of spores that remain viable within a given sample.

[0019] In one embodiment, the formulations provided herein are administered to a human in order to reduce the proliferation or viability of a microbial agent that has infected said human. In another embodiment, the formulations provided herein are administered to an animal in order to reduce the proliferation or viability of a microbial agent that has infected said animal. In yet another embodiment, the formulations provided herein are delivered to a plant in order to reduce the proliferation or viability of a microbial agent that has infected said plant.

[0020] In one embodiment, the formulations provided herein are administered to a human in order to reduce the sporulation of a microbial agent that has infected said human. In another embodiment, the formulations provided herein are administered to an animal in order to reduce the sporulation of a microbial agent that has infected said animal. In yet another embodiment, the formulations provided herein is delivered to a plant in order to reduce the sporulation of a microbial agent that has infected said plant.

[0021] The formulations may be administered to a human or animal topically, including mucosal delivery. Mucosal delivery includes pulmonary, oropharyngeal, genitourinary, ocular, and nasal delivery. Pulmonary administration can be employed, e.g., by use of an inhaler or nebulizer, and formulation with an aerosolizing agent, or via perfusion in a fluorocarbon or synthetic pulmonary surfactant. In certain embodiments, the formulations provided herein can be formulated as a suppository, with traditional binders and carriers such as triglycerides.

[0022] In an embodiment, the formulations provided therein are lyophilized to allow for pulmonary delivery. The formulations provided herein can be lyophilized by mixing the formulation with a diluent to form a liquid composition and then lyophilizing the liquid composition to form a lyophilate. The formulations may be lyophilized by any method known in the art for lyophilizing a liquid.

[0023] In one embodiment, the formulations provided herein are to be administered or delivered for a period of ten to twelve weeks. In another embodiment, the formulations are administered or delivered for a prolonged period of time, up to forty eight weeks. The formulation is to be administered or delivered for a period of time to result in a microbial cure rate, preferably greater than about 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, or 99% in a subject.

[0024] Examples of lipid based formulations that can be used in the methods described herein include, but are not limited to, emulsions, nanoemulsions, vesicles, liposomes, micelles, microspheres, nanospheres, emulsions, lipid discs, and non-specific lipid conglomerates.

[0025] The formulations provided herein may have a range of lipid to surfactant ratios. The ratios may be expressed in terms of molar terms (mol lipid /mol surfactant). The molar ratio of lipid to surfactant in the formulations provided herein may be from about 1:2 to about 10:1. In certain embodiments, the ratio is from about 1:1 to about 2:1, from about 2:1 to about 3:1, from about 3:1 to about 4:1, from about 4:1 to about 5:1, or from about 5:1 to about 10:1. In specific embodiments, the lipid to surfactant ratio is about 1.0, about 1.25, about 1.5, about 1.75, about 2.0, about 2.5, about 3.0, or about 4.0.

[0026] The formulations provided herein may have varying ratios of the antimicrobial to lipid. The ratios may be expressed in terms of molar ratios (mol antimicrobial /mol lipid). The molar ratio of the antimicrobial to lipid in the formulations provided herein may be from about 1:50 to about 50:1, from about 1:25 to about 25:1, from about 1:10 to about 10:1, from about 1:5 to about 5:1, from about 1:50 to about 50:1, or from about 0.2:1 to about 2:1. In certain embodiments, the ratio is from about 0.2:1 to about 0.7:1, from about 0.7:1 to about 1.2:1, from about 1.2:1 to about 1.7:1, or from about 1.7:1 to about 2:1.

[0027] In some embodiments, the lipid in the formulations provided herein is a phospholipid. In one embodiment, the ratio of phospholipid to surfactant is 1/1 to 5/1 w/w. In another embodiment, the formulation contains 2.0-10.0% by weight phospholipid. In a more specific embodiment, the formulation contains 1.0-5.0% by weight surfactant. In a particular embodiment, the phospholipid is phosphatidylcholine.

[0028] In one embodiment, the surfactant is a nonionic surfactant selected from the group consisting of: polyoxyethylene sorbitans, polyhydroxyethylene stearates or polyhydroxyethylene laurylethers. In a more specific embodiment, the surfactant is polysorbate 80 (Tween 80).

[0029] In some embodiments, the formulations provided herein comprise from about 1 to about 20 mg of the antimicrobial. For instance, the formulations can comprise about 1, about 2, about 3, about 4, about 5, about 6, about 7, about 8, about 9, about 10, about 11, about 12, about 13, about 14, about 15, about 16, about 17, about 18, about 19, or about 20 mg of the antimicrobial.

[0030] In some embodiments, the formulations provided herein comprise from about 1 to about 500 μg of the antimicrobial. For instance, the formulations can comprise about 1, about 25, about 50, about 75, about 100, about 125, about 150, about 175, about 200, about 225, about 250, about 275, about 300, about 325, about 350, about 375, about 400, about 425, about 450, about 475, or about 500 μg of the antimicrobial.

[0031] In certain embodiments, the formulations provided herein form vesicles or other extended surface aggregates (ESAs), wherein the vesicular preparations have improved permeation capability through the semi-permeable barriers. While not to be limited to any mechanism of action, the formulations provided herein are able to form vesicles characterized by their deformability and/or adaptability. The vesicles' deformability and/or adaptability allow the vesicles to penetrate the pores of the skin and/or nails and deliver the antimicrobial to the site of infection in an amount sufficient to treat the infection. The vesicles' deformability and/or adaptability also allow an antifungal to be adsorbed the phospholipid membranes of the Spitzenkorper or Polarisome regions of the hypha of a mycotic agent. The vesicles' deformability and/or adaptability also allow an antibacterial to be adsorbed by the phospholipid membranes of a bacterium. The adaptability or deformability of the vesicles may be determined by the ability of the vesicles to penetrate a barrier with pores having an average pore diameter at least 50% smaller than the average vesicle diameter before the penetration.

[0032] The disclosure further encompasses a method for treating inhalation anthrax in a human subject that has been exposed to *Bacillus anthracis* spores, said method comprising administering to said human subject a composition comprising an antibacterial agent that is formulated with a lipid and a surfactant, and wherein said antibacterial agent is adsorbed by the phospholipid membrane of said *Bacillus anthracis*.

[0033] The disclosure also encompasses a method for method of preventing the development of inhalation anthrax in a human subject that has been exposed to *Bacillus anthracis* spores, said method comprising administering to said human subject a composition comprising an antibacterial agent that is formulated with a lipid and a surfactant, and wherein said antibacterial agent is adsorbed the phospholipid membrane of said *Bacillus anthracis*.

[0034] The disclosure also encompasses a method of treating tuberculosis in a human subject that has been infected with *Mycobacterium tuberculosis*, said method comprising administering to said human subject a composition comprising an antibacterial agent that is

formulated with a lipid and a surfactant, and wherein said antibacterial agent is adsorbed by the phospholipid membrane of said *Mycobacterium tuberculosis*.

[0035] The disclosure also encompasses a method of treating pneumonia in a human subject that has been infected with *Mycoplasma pneumoniae*, said method comprising administering to said human subject a composition comprising an antibacterial agent that is formulated with a lipid and a surfactant, and wherein said antibacterial agent is adsorbed up by the phospholipid membrane of said *Mycoplasma pneumoniae*.

[0036] The disclosure also encompasses a method of reducing the proliferation or viability of a mycotic agent comprising contacting said mycotic agent with an effective amount of one or more antifungal agents, wherein said antifungal agent is formulated with a phospholipid and a surfactant. The disclosure also encompasses a method of reducing the proliferation or viability of a mycotic agent comprising contacting said mycotic agent with an effective amount of a combination of antifungal agents, wherein one or more of the antifungal agents is/are formulated with a phospholipid and a surfactant. The effect of contacting a mycotic agent with a combination of one or more antifungal agents, wherein one or more of the antifungal agents is/are formulated with a phospholipid and a surfactant may result in a synergistic effect, *i.e.*, the combined effect of one or more antifungal agents on reducing the proliferation or viability of a mycotic agent may be greater than the effect of a single antifungal agent on reducing the proliferation or viability of a mycotic agent. In one particular embodiment, the method of reducing the proliferation or viability of a mycotic agent comprises contacting said mycotic agent with an effective amount of a combination of terbinafine and voriconazole with either antifungal or both being formulated with a phospholipid and surfactant. In another embodiment, the method of reducing the proliferation or viability of a mycotic agent comprises contacting said mycotic agent with an effective amount of a combination of terbinafine formulation and voriconazole formulated with a phospholipid and a surfactant. In a specific embodiment, the method of reducing the proliferation or viability of a mycotic agent comprises contacting an *Aspergillus*, such as *A. fumigatus* or *A. flavus*, with an effective amount of a combination of terbinafine formulation and voriconazole formulated in Transfersome®.

[0037] In certain embodiments of the methods, the methods comprise administering to a subject the topical antifungal formulations as described herein in combination with a second antifungal formulation (either topically administered or otherwise). In certain embodiments,

the methods comprise contacting a mycotic agent with a combination of more than one antifungal, each independently formulated, e.g., in a Transfersome® or otherwise.

5. DETAILED DESCRIPTION OF THE DISCLOSURE

[0038] To facilitate understanding of the disclosure set forth herein, a number of terms are defined below.

[0039] Generally, the nomenclature used herein and the laboratory procedures in organic chemistry, medicinal chemistry, and pharmacology described herein are those well known and commonly employed in the art. Unless defined otherwise, all technical and scientific terms used herein generally have the same meaning as commonly understood by one of ordinary skill in the art to which this disclosure belongs.

[0040] The term “hypha” refers to a long, branching filamentous cell of a fungus.

[0041] The term “Polarisome” refers to a protein complex found at the tip of a growing fungal hypha and that has a role in determining cell polarity of a fungus.

[0042] The term “Spitzenkorper” refers to is an intracellular organelle associated with tip growth of a fungal hypha. It is composed of an aggregation of membrane-bound vesicles that is part of the endomembrane of fungi.

[0043] The term “subject” refers to an animal, including, but not limited to, a primate (e.g., human), cow, sheep, goat, pig, horse, dog, cat, rabbit, rat, or mouse. The terms “subject” and “patient” are used interchangeably herein in reference, for example, to a mammalian subject, such as a human subject.

[0044] The term “treat,” “treating,” or “treatment of” means that the severity of a subject’s condition is reduced or at least partially improved or ameliorated and/or that some alleviation, mitigation or decrease in at least one clinical symptom is achieved and/or there is an inhibition or delay in the progression of the condition and/or delay in the progression of the onset of disease or illness. The term “treat,” “treating,” or “treatment of” also means managing the disease state, e.g., onychomycosis.

[0045] The term “pharmaceutically acceptable” when used in reference to the formulations provided herein denotes that a formulation does not result in an unacceptable level of irritation in the subject to whom the formulation is administered. Preferably such level will be sufficiently low to provide a formulation suitable for approval by regulatory authorities.

[0046] The term “sufficient amount,” “amount effective to,” or an “amount sufficient to” achieve a particular result refers to an amount of an antimicrobial or a salt thereof that is effective to produce a desired effect, which is optionally a therapeutic effect (*i.e.*, by administration of a therapeutically effective amount). Alternatively stated, a “therapeutically effective” amount is an amount that provides some alleviation, mitigation, and/or decrease in at least one clinical symptom. Clinical symptoms associated with the disorder that can be treated by the methods provided herein are well-known to those skilled in the art. Further, those skilled in the art will appreciate that the therapeutic effects need not be complete or curative, as long as some benefit is provided to the subject. For example, a “sufficient amount” or “an amount sufficient to” can be an amount that is effective to treat onychomycosis, may be defined as a mycological cure.

[0047] As used herein with respect to numerical values, the term “about” means a range surrounding a particular numeral value which includes that which would be expected to result from normal experimental error in making a measurement. For example, in certain embodiments, the term “about” when used in connection with a particular numerical value means $\pm 1\%$, $\pm 2\%$, $\pm 3\%$, $\pm 4\%$, $\pm 5\%$, $\pm 10\%$, $\pm 15\%$, or $\pm 20\%$ of the numerical value.

[0048] The term “alkyl” refers to a linear or branched saturated monovalent hydrocarbon radical, wherein the alkyl may optionally be substituted with one or more substituents Q as described herein. The term “alkyl” also encompasses both linear and branched alkyl, unless otherwise specified. In certain embodiments, the alkyl is a linear saturated monovalent hydrocarbon radical that has 1 to 20 (C_{1-20}), 1 to 15 (C_{1-15}), 1 to 12 (C_{1-12}), 1 to 10 (C_{1-10}), or 1 to 6 (C_{1-6}) carbon atoms, or a branched saturated monovalent hydrocarbon radical of 3 to 20 (C_{3-20}), 3 to 15 (C_{3-15}), 3 to 12 (C_{3-12}), 3 to 10 (C_{3-10}), or 3 to 6 (C_{3-6}) carbon atoms. As used herein, linear C_{1-6} and branched C_{3-6} alkyl groups are also referred as “lower alkyl.” Examples of alkyl groups include, but are not limited to, methyl, ethyl, propyl (including all isomeric forms), n-propyl, isopropyl, butyl (including all isomeric forms), n-butyl, isobutyl, sec-butyl, t-butyl, pentyl (including all isomeric forms), and hexyl (including all isomeric forms). For example, C_{1-6} alkyl refers to a linear saturated monovalent hydrocarbon radical of 1 to 6 carbon atoms or a branched saturated monovalent hydrocarbon radical of 3 to 6 carbon atoms.

[0049] The term “aryl” refers to a monocyclic aromatic group and/or multicyclic monovalent aromatic group that contain at least one aromatic hydrocarbon ring. In certain embodiments, the aryl has from 6 to 20 (C_{6-20}), from 6 to 15 (C_{6-15}), or from 6 to 10 (C_{6-10})

ring atoms. Examples of aryl groups include, but are not limited to, phenyl, naphthyl, fluorenyl, azulenyl, anthryl, phenanthryl, pyrenyl, biphenyl, and terphenyl. Aryl also refers to bicyclic or tricyclic carbon rings, where one of the rings is aromatic and the others of which may be saturated, partially unsaturated, or aromatic, for example, dihydronaphthyl, indenyl, indanyl, or tetrahydronaphthyl (tetralinyl). In certain embodiments, aryl may also be optionally substituted with one or more substituents Q as described herein.

[0050] The term “heteroaryl” refers to a monocyclic aromatic group and/or multicyclic aromatic group that contain at least one aromatic ring, wherein at least one aromatic ring contains one or more heteroatoms independently selected from O, S, and N. Each ring of a heteroaryl group can contain one or two O atoms, one or two S atoms, and/or one to four N atoms, provided that the total number of heteroatoms in each ring is four or less and each ring contains at least one carbon atom. The heteroaryl may be attached to the main structure at any heteroatom or carbon atom which results in the creation of a stable compound. In certain embodiments, the heteroaryl has from 5 to 20, from 5 to 15, or from 5 to 10 ring atoms. Examples of monocyclic heteroaryl groups include, but are not limited to, pyrrolyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, furanyl, thienyl, oxadiazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, and triazinyl. Examples of bicyclic heteroaryl groups include, but are not limited to, indolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzothienyl, quinoliny, tetrahydroisoquinoliny, isoquinoliny, benzimidazolyl, benzopyranyl, indoliziny, benzofuranyl, isobenzofuranyl, chromonyl, coumariny, cinnoliny, quinoxaliny, indazolyl, puriny, pyrrolopyridiny, furopyridiny, thienopyridiny, dihydroisoindolyl, and tetrahydroquinoliny. Examples of tricyclic heteroaryl groups include, but are not limited to, carbazolyl, benzindolyl, phenanthrolliny, acridiny, phenanthridiny, and xanthenyl. In certain embodiments, heteroaryl may also be optionally substituted with one or more substituents Q as described herein.

[0051] The term “alkenoyl” as used herein refers to $-C(O)-$ alkenyl. The term “alkenyl” refers to a linear or branched monovalent hydrocarbon radical, which contains one or more, in one embodiment, one to five, carbon-carbon double bonds. The alkenyl may be optionally substituted with one or more substituents Q as described herein. The term “alkenyl” also embraces radicals having “*cis*” and “*trans*” configurations, or alternatively, “*Z*” and “*E*” configurations, as appreciated by those of ordinary skill in the art. As used herein, the term “alkenyl” encompasses both linear and branched alkenyl, unless otherwise specified. For example, C_{2-6} alkenyl refers to a linear unsaturated monovalent hydrocarbon radical of 2 to 6

carbon atoms or a branched unsaturated monovalent hydrocarbon radical of 3 to 6 carbon atoms. In certain embodiments, the alkenyl is a linear monovalent hydrocarbon radical of 2 to 30 (C₂₋₃₀), 2 to 24 (C₂₋₂₄), 2 to 20 (C₂₋₂₀), 2 to 15 (C₂₋₁₅), 2 to 12 (C₂₋₁₂), 2 to 10 (C₂₋₁₀), or 2 to 6 (C₂₋₆) carbon atoms, or a branched monovalent hydrocarbon radical of 3 to 30 (C₃₋₃₀), 3 to 24 (C₃₋₂₄), 3 to 20 (C₃₋₂₀), 3 to 15 (C₃₋₁₅), 3 to 12 (C₃₋₁₂), 3 to 10 (C₃₋₁₀), or 3 to 6 (C₃₋₆) carbon atoms. Examples of alkenyl groups include, but are not limited to, ethenyl, propen-1-yl, propen-2-yl, allyl, butenyl, and 4-methylbutenyl. In certain embodiments, the alkenoyl is mono-alkenoyl, which contains one carbon-carbon double bond. In certain embodiments, the alkenoyl is di-alkenoyl, which contains two carbon-carbon double bonds. In certain embodiments, the alkenoyl is poly-alkenoyl, which contains more than two carbon-carbon double bonds.

[0052] The term "heterocyclyl" or "heterocyclic" refers to a monocyclic non-aromatic ring system and/or multicyclic ring system that contains at least one non-aromatic ring, wherein one or more of the non-aromatic ring atoms are heteroatoms independently selected from O, S, or N; and the remaining ring atoms are carbon atoms. In certain embodiments, the heterocyclyl or heterocyclic group has from 3 to 20, from 3 to 15, from 3 to 10, from 3 to 8, from 4 to 7, or from 5 to 6 ring atoms. In certain embodiments, the heterocyclyl is a monocyclic, bicyclic, tricyclic, or tetracyclic ring system, which may include a fused or bridged ring system, and in which the nitrogen or sulfur atoms may be optionally oxidized, the nitrogen atoms may be optionally quaternized, and some rings may be partially or fully saturated, or aromatic. The heterocyclyl may be attached to the main structure at any heteroatom or carbon atom which results in the creation of a stable compound. Examples of such heterocyclic radicals include, but are not limited to, acridinyl, azepinyl, benzimidazolyl, benzindolyl, benzoisoxazolyl, benzisoxazinyl, benzodioxanyl, benzodioxolyl, benzofuranonyl, benzofuranyl, benzonaphthofuranyl, benzopyranonyl, benzopyranyl, benzotetrahydrofuranyl, benzotetrahydrothienyl, benzothiadiaazolyl, benzothiazolyl, benzothiophenyl, benzotriazolyl, benzothiopyranyl, benzoxazinyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, β -carbolinyl, carbazolyl, chromanyl, chromonyl, cinnoliny, coumarinyl, decahydroisoquinoliny, dibenzofuranyl, dihydrobenzisothiazinyl, dihydrobenzisoxazinyl, dihydrofuryl, dihydropyranyl, dioxolanyl, dihydropyrazinyl, dihydropyridinyl, dihydropyrazolyl, dihydropyrimidinyl, dihydropyrrolyl, dioxolanyl, 1,4-dithianyl, furanonyl, furanyl, imidazolidinyl, imidazoliny, imidazolyl, imidazopyridinyl, imidazothiazolyl, indazolyl, indoliny, indoliziny, indolyl, isobenzotetrahydrofuranyl,

isobenzotetrahydrothienyl, isobenzothienyl, isochromanyl, isocoumarinyl, isoindolinyl, isoindolyl, isoquinolinyl, isothiazolidinyl, isothiazolyl, isoxazolidinyl, isoxazolyl, morpholinyl, naphthyridinyl, octahydroindolyl, octahydroisoindolyl, oxadiazolyl, oxazolidinonyl, oxazolidinyl, oxazolopyridinyl, oxazolyl, oxiranyl, perimidinyl, phenanthridinyl, phenathrolinyl, phenarsazinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxazinyl, phthalazinyl, piperazinyl, piperidinyl, 4-piperidonyl, pteridinyl, purinyl, pyrazinyl, pyrazolidinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridinyl, pyridopyridinyl, pyrimidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, pyrrolyl, quinazolinyl, quinolinyl, quinoxalinyl, quinuclidinyl, tetrahydrofuryl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothienyl, tetrazolyl, thiadiazolopyrimidinyl, thiadiazolyl, thiamorpholinyl, thiazolidinyl, thiazolyl, thienyl, triazinyl, triazolyl, and 1,3,5-trithianyl. In certain embodiments, heterocyclic may also be optionally substituted with one or more substituents Q as described herein.

[0053] The term “halogen”, “halide” or “halo” refers to fluorine, chlorine, bromine, and/or iodine.

[0054] The term “optionally substituted” is intended to mean that a group, including alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, aralkyl, heteroaryl, and heterocyclyl, may be substituted with one or more substituents Q, in one embodiment, one, two, three or four substituents Q, where each Q is independently selected from the group consisting of cyano, halo, oxo, nitro, C₁₋₆ alkyl, halo-C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₆₋₁₄ aryl, C₇₋₁₄ aralkyl, heteroaryl, heterocyclyl, -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^fR^g, -C(NR^e)NR^fR^g, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)OR^e, -OC(O)NR^fR^g, -OC(=NR^e)NR^fR^g, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^fR^g, -OS(O)₂NR^fR^g, -NR^fR^g, -NR^eC(O)R^f, -NR^eC(O)OR^f, -NR^eC(O)NR^fR^g, -NR^eC(=NR^h)NR^fR^g, -NR^eS(O)R^f, -NR^eS(O)₂R^f, -NR^eS(O)NR^fR^g, -NR^eS(O)₂NR^fR^g, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, and -S(O)₂NR^fR^g, wherein each R^e, R^f, R^g, and R^h is independently hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₆₋₁₄ aryl, C₇₋₁₄ aralkyl, heteroaryl, or heterocyclyl; or R^f and R^g together with the N atom to which they are attached form heterocyclyl.

[0055] The terms “optically active” and “enantiomerically active” refer to a collection of molecules, which has an enantiomeric excess of no less than about 50%, no less than about 70%, no less than about 80%, no less than about 90%, no less than about 91%, no less than about 92%, no less than about 93%, no less than about 94%, no less than about 95%, no less than about 96%, no less than about 97%, no less than about 98%, no less than about 99%, no less than about 99.5%, or no less than about 99.8%.

[0056] In describing an optically active compound, the prefixes R and S are used to denote the absolute configuration of the molecule about its chiral center(s). The (+) and (-) are used to denote the optical rotation of the compound, that is, the direction in which a plane of polarized light is rotated by the optically active compound. The (-) prefix indicates that the compound is levorotatory, that is, the compound rotates the plane of polarized light to the left or counterclockwise. The (+) prefix indicates that the compound is dextrorotatory, that is, the compound rotates the plane of polarized light to the right or clockwise. However, the sign of optical rotation, (+) and (-), is not related to the absolute configuration of the molecule, R and S.

[0057] The term "solvate" refers to a compound provided herein or a salt thereof, which further includes a stoichiometric or non-stoichiometric amount of solvent bound by non-covalent intermolecular forces. Where the solvent is water, the solvate is a hydrate.

[0058] The formulations provided herein comprise an antifungal or an antibacterial, a lipid, preferably a phospholipid, a surfactant, preferably a nonionic surfactant, and an aqueous solution, having a pH ranging from 3.5 to 9.0, preferably from 4 to 7.5. The antifungal formulations provided herein may contain an antifungal, or a pharmaceutically acceptable solvate, hydrate, or salt of the antimicrobial. The formulations may optionally contain buffers, antioxidants, preservatives, microbicides, antimicrobials, and/or thickeners. In certain embodiments, a certain portion of the antimicrobial in the pharmaceutical composition is in salt form.

[0059] While not to be limited by any mechanism of action, the formulations provided herein form vesicles or other extended surface aggregates (ESAs), wherein the vesicular preparations have improved permeation capability through the semi-permeable barriers, such as skin and/or nails. The vesicles or extended surface aggregates provided herein comprise of an antifungal or an antibacterial, a lipid, and one or more membrane destabilizing agents, such as surfactants.

4.1. MICROBIAL AGENTS

4.1.1. MYCOTIC AGENTS

[0060] Specific examples of mycotic agents that can infect humans and animals include, but are not limited to, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, and

Epidermophyton floccosum, *Candida* (e.g., *Candida* (C.) *albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*), *Cryptococcus* (e.g., *Cryptococcus neoformans*), *Dermatophytes*, *Malassezia furfur*, *Microsporum canis*, *Trichophyton tonsurans*, *Microsporum audouinii*, *Microsporum gypsum*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton interdigitalis*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton sulphureum*, *Trichophyton schoenleini*, *Trichophyton megnini*, *Trichophyton gallinae*, *Trichophyton crateriform*, *Trichomonas* and *Haemophilus vaginalis*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, and *Sporothrix schenckii*, *Trypanosoma* (e.g., *Trypanosoma* (T.) *ambystoma*, *T. avium*, *T. boissoni*, *T. brucei*, *T. carassii*, *T. cruzi*, *T. congolense*, *T. equinum*, *T. equiperdum*, *T. evansi*, *T. everetti*, *T. hosei*, *T. levisi*, *T. melophagium*, *T. paddai*, *T. parroti*, *T. percae*, *T. rangeli*, *T. rotatorium*, *T. rugosae*, *T. sergenti*, *T. simiae*, *T. sinipercae*, *T. suis*, *T. theileri*, *T. teleosts*, *T. nagana*), *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, and *Aspergillus clavatus*.

[0061] Specific examples of mycotic agents that can infect plants include, but are not limited to, *Basidiomycetes* (e.g., *Puccinia* spp., *Cronartium ribicola*, and *Gymnosporangium juniperi-virginianae*), the smut fungi, (e.g., *Ustilago* spp.), *Gaeumannomyces graminis* var *tritici*, *Physoderma alfalfae*, *Glomerella cingulata*, *Gymnosporangium juniperi-virginianae*, *Venturia inaequalis*, *Fusarium oxysporum* f. *cubense*, *Ustilago nuda* Rostr., *Septoria apiicola*, *Fusarium oxysporum* f. *apii* *Claviceps purpurea*, *Puccinia* spp., *P. graminis*, *Phytophthora infestans*, and *Armillaria mellea*.

4.1.2. BACTERIAL AGENTS

[0062] Specific examples of bacterial agents that can infect humans and animals include, but are not limited to, *E. coli*, *Klebsiella* (e.g., *Klebsiella pneumoniae* and *Klebsiella oxytoca*), *Staphylococcus* (e.g., *Staphylococcus aureus*), *Streptococcus* (e.g., *Streptococcus pneumoniae*), *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Pseudomonas* (e.g., *Pseudomonas aeruginosa*), *Clostridium* (e.g., *Clostridium* (C.) *tetani*, *C. botulinum*, *C. perfringens*), *Enterococcus*, *Bacillus* (e.g., *Bacillus* (B.) *anthracis*, *B. cereus*, *B. circulans*, *B. subtilis*, *B. megaterium*), *Acinetobacter baumannii*, *M. tuberculosis*, *Chlamydia*, *N. gonorrhea*, *Shigella*, *Salmonella*, *Proteus*, *Gardnerella*, *Nocardia*, *Nocardia asteroides*, *Planococcus*, *Corynebacteria*, *Rhodococcus*, *Vibrio* (e.g., *Vibrio Cholera*, *Treponema pallidum*, *Pseudomonas*, *Bordetella pertussis*, *Brucella*, *Francisella tularensis*, *Helicobacter pylori*, *Leptospira interrogans*, *Legionella pneumophila*, *Yersinia* (e.g. *Yersinia* (Y.) *pestis* Y.

enterocolitica, *Y. pseudotuberculosis*, *Streptococcus* (types A and B), *Pneumococcus*, *Meningococcus*, *Hemophilus influenza* (type b), *Toxoplasma gondii*, *Compylobacteriosis*, *Moraxella catarrhalis*, *Donovanosis*, and *Actinomycosis*.

[0063] In one embodiment, the bacterium is a mycobacterium. In a specific embodiment, the mycobacterium is *Mycobacterium tuberculosis*.

[0064] In another embodiment, the bacterium is a mycoplasma. Examples of mycoplasma include, but are not limited to, *Mycoplasma* (M.) *buccale*, *M. faucium*, *M. fermentans*, *M. Genitalium*, *M. hominis*, *M. lipophilum*, *M. oral*, *M. penetrans*, *M. pneumoniae*, *M. salivarium*, or *M. spermatophilum*.

[0065] In an embodiment, the bacterium is a methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA). In an embodiment, the bacteria used in the methods of the invention are antibiotic resistant.

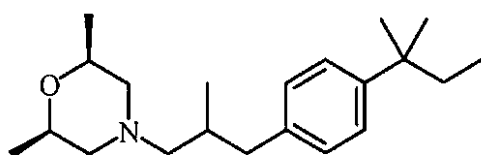
[0066] Specific examples of bacteria that can infect plants include, but are not limited to, *Erwinia*, *Pectobacterium*, *Pantoea*, *Agrobacterium*, *Pseudomonas*, *Ralstonia*, *Burkholderia*, *Acidovorax*, *Xanthomonas*, *Clavibacter*, *Streptomyces*, *Xylella*, *Spiroplasma*, and *Phytoplasma*.

4.2. ANTIFUNGALS

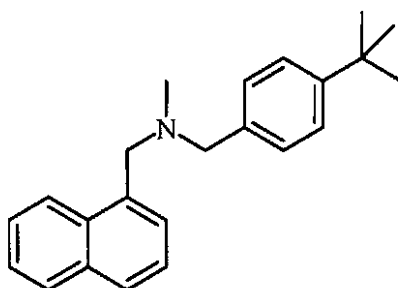
4.2.1. ALLYAMINES

[0067] Allyamines that are suitable for use in the topical antifungal formulations provided herein include, but are limited to, amorolfine, butenafine, and naftifine.

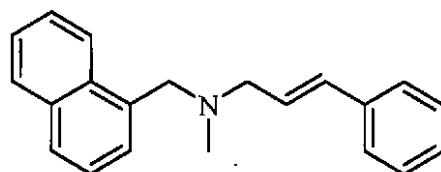
[0068] In one embodiment, the allyamine in the topical antifungal formulations provided herein is amorolfine having the structure of:



[0069] In another embodiment, the allyamine in the topical antifungal formulations provided herein is butenafine having the structure of:



[0070] In yet another embodiment, the allyamine in the topical antifungal formulations provided herein is naftifine having the structure of:



[0071] The allyamine may be used in the formulations provided herein in its free base, or its pharmaceutically acceptable solvate, hydrate, or salt form. In a specific embodiment, the allyamine is used as a hydrochloride (HCl) salt. The term “allyamine” as used herein includes the free base form of the compound as well as pharmaceutically acceptable solvate, hydrate, or salt form. Suitable salt forms include, but not are limited to chloride, bromide, iodide, acetate, and fumarate.

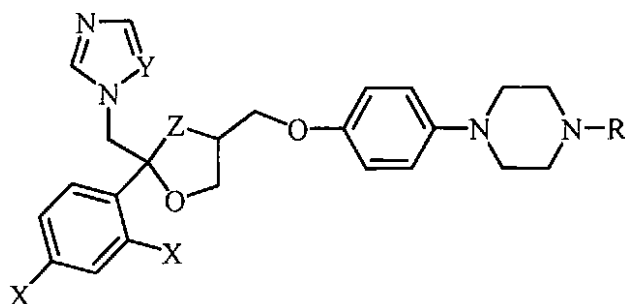
[0072] The pharmaceutical formulations provided herein allow for the topical administration of the allyamine, and comprise a therapeutically effective amount of the allyamine and at least one lipid and at least one surfactant, wherein the formulation comprises 0.25-25.0% of the allyamine in terms of dry “total lipid” weight being defined as the sum total of dry weights of all included lipids, surfactants, lipophilic excipients, and the allyamine. The formulations provided herein may also comprise 0.25 to 30% by weight of the allyamine. In specific embodiments, the topical formulations may comprise from about 0.25% to about 0.5%, from about 0.5% to about 1%, from about 1% to about 1.5%, from about 1.5% to about 2%, from about 2% to about 2.5%, from about 2.5% to about 3%, from about 3% to about 4%, from about 4% to about 5%, from about 5% to about 6%, from about 6% to about 7%, from about 7% to about 8%, from about 8% to about 9%, from about 9% to about 10%, from about 10% to about 12%, from about 12 % to about 14%, from about 14% to about 16%, from about 16% to about 18%, from about 18% to about 20%, from about 22% to about 24%, from about 26% to about 28%, or from about 28% to about 30% by weight of the allyamine.

[0073] The pharmaceutical formulations provided herein contain the allyamine in an amount ranging from about 0.25 mg/g to about 200 mg/g. In certain embodiments, the amount of the allyamine in the pharmaceutical formulations may range from about 0.25 mg/g to about 200 mg/g, from about 0.5 mg/g to about 175 mg/g, from about 0.5 mg/g to about 150 mg/g, from about 0.5 mg/g to about 100 mg/g, from about 0.5 mg/g to about 75 mg/g, from about 0.5 mg/g to about 50 mg/g, from about 0.5 mg/g to about 25 mg/g, from about 0.5 mg/g to about 20 mg/g, from about 0.5 mg/g to about 10 mg/g, from about 0.5 mg/g to about 5 mg/g, from about 0.5 mg/g to about 4 mg/g, from about 0.5 mg/g to about 3 mg/g, from about 0.5 mg/g to about 2 mg/g, or from about 0.5 mg/g to about 1.5 mg/g.

[0074] In certain embodiments, the topical formulations provided herein also comprise a polar liquid medium. In certain embodiments, the topical formulations provided herein are administered in an aqueous medium. The topical formulations provided herein may be in the form of a solution, suspension, gel, fluid gel, emulsion, emulsion gel, cream, lotion, ointment, spray, film forming solution, lacquer or a patch soaked with the formulation.

4.2.2. TRIAZOLES AND IMIDAZOLES

[0075] Triazole and imidazole antifungals that are suitable for use in the topical antifungal formulations provided herein have the structure of Formula I:



(I)

or a single enantiomer, a mixture of enantiomers, or a mixture of diastereomers thereof; or a pharmaceutically acceptable solvate, hydrate, or salt thereof; wherein:

R is C₁₋₁₂ alkyl, C₁₋₁₂ acyl, or heteroaryl-C₆₋₁₄ aryl;

X is halo;

Y is N or CH; and

Z is CH₂ or O.

[0076] The groups, R, X, Y, and Z in Formula I are further defined herein. All combinations of the embodiments provided herein for such groups are within the scope of this disclosure.

[0077] In certain embodiments, R is C₁₋₁₂ alkyl. In certain embodiments, R is isopropyl. In certain embodiments, R is C₁₋₁₂ acyl. In certain embodiments, R is acetyl. In certain embodiments, R is heteroaryl-C₆₋₁₄ aryl. In certain embodiments, R is 1-sec-butyl-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one-4-yl, 1-(2-hydroxypentan-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one-4-yl, or 1-((2*S*,3*R*)-2-hydroxypentan-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one-4-yl.

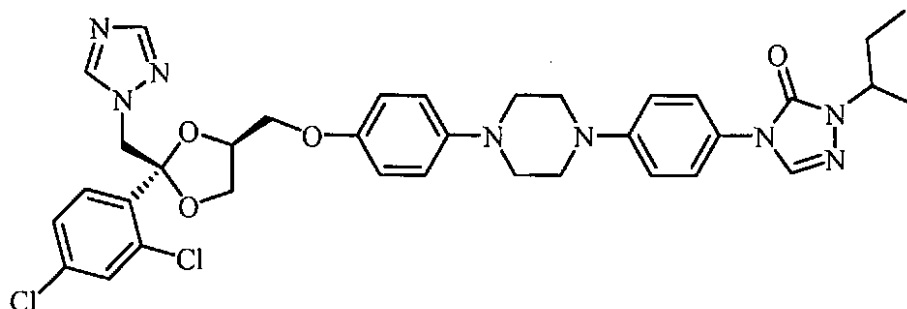
[0078] In certain embodiments, each X is independently fluoro or chloro. In certain embodiments, X is fluoro. In certain embodiments, X is chloro.

[0079] In certain embodiments, Y is N. In certain embodiments, Y is CH.

[0080] In certain embodiments, Z is CH₂. In certain embodiments, Z is O.

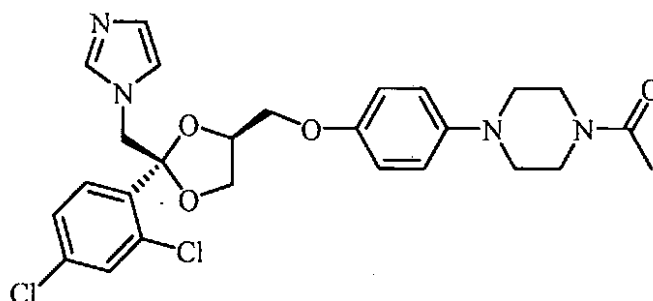
[0081] In one embodiment, provided herein is a compound of Formula I, wherein R is isopropyl, acetyl, 1-sec-butyl-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one-4-yl, 1-(2-hydroxypentan-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one-4-yl, or 1-((2*S*,3*R*)-2-hydroxypentan-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one-4-yl; each X is independently fluoro or chloro; Y is N or CH; and Z is CH₂ or O.

[0082] In one embodiment, the compound of Formula I is itraconazole having the structure of:



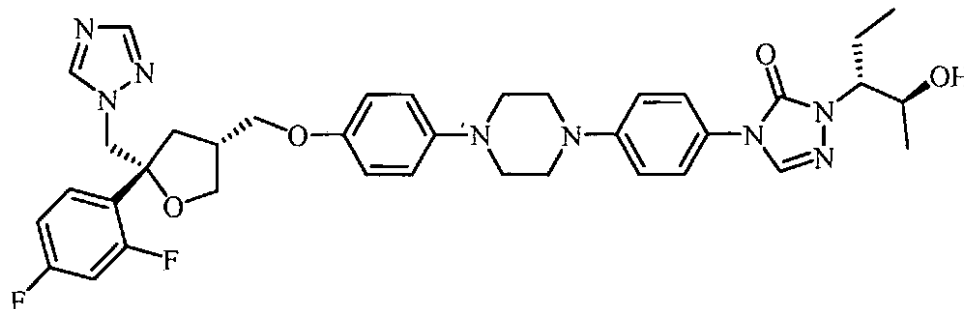
or a single enantiomer or a mixture of diastereomers thereof; or a pharmaceutically acceptable solvate, hydrate, or salt thereof.

[0083] In another embodiment, the compound of Formula I is ketoconazole having the structure:



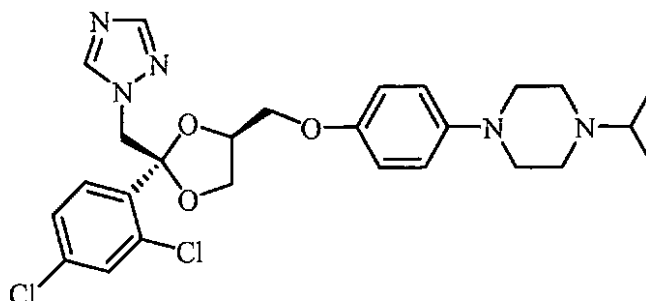
or a pharmaceutically acceptable solvate, hydrate, or salt thereof.

[0084] In yet another embodiment, the compound of Formula I is posaconazole having the structure of:



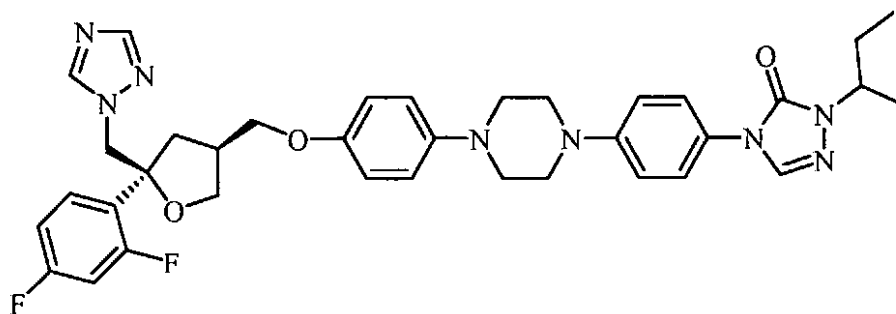
or a pharmaceutically acceptable solvate, hydrate, or salt thereof.

[0085] In yet another embodiment, the compound of Formula I is terconazole having the structure of:



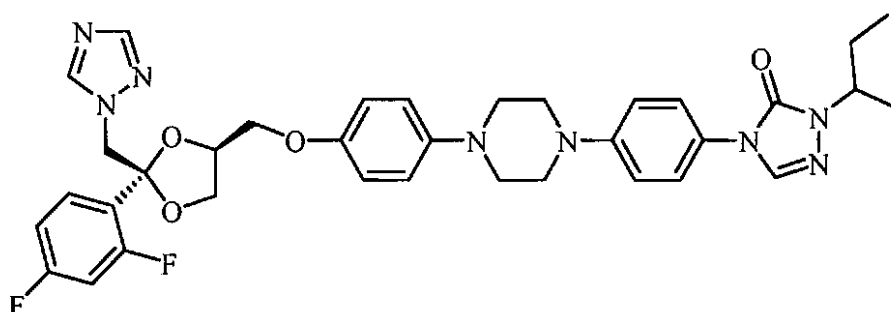
or a pharmaceutically acceptable solvate, hydrate, or salt thereof.

[0086] In yet another embodiment, the compound of Formula I is SCH-50002 having the structure of:



or a single enantiomer or a mixture of diastereomers thereof; or a pharmaceutically acceptable solvate, hydrate, or salt thereof.

[0087] In still another embodiment, the compound of Formula I is saperconazole having the structure of:



or a single enantiomer or a mixture of diastereomers thereof; or a pharmaceutically acceptable solvate, hydrate, or salt thereof.

[0088] Triazole and imidazole antifungals as provided herein may be used in the formulations provided herein as a single enantiomer, a mixture of enantiomers, or a mixture of diastereomers thereof; or a pharmaceutically acceptable solvate, hydrate, or salt thereof. In a specific embodiment, triazole and imidazole antifungals are used in their free base forms. The term "a triazole and imidazole antifungal" as used herein includes the free base form of the compound, including single enantiomers, mixtures of enantiomers, and mixtures of diastereomers of the compound; as well as pharmaceutically acceptable solvates, hydrates, and salts of the compound, including its single enantiomers, mixtures of enantiomers, and mixtures of diastereomers.

[0089] The pharmaceutical formulations provided herein allow for the topical administration of triazole and imidazole antifungals, particularly, itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, and terconazole, and comprise a therapeutically effective amount of a triazole or imidazole antifungal provided herein, and at least one lipid and at least one surfactant, wherein the formulation comprises 0.25-25% of the antifungal in terms of dry "total lipid" weight being defined as the sum total of dry weights of all included lipids, surfactants, lipophilic excipients, and the antifungal. The formulations provided herein may also comprise 0.25 to 30% by weight of the antifungal. In specific embodiments, the topical antifungal formulations may comprise from about 0.25% to about 0.5%, from about 0.5% to about 1%, from about 1% to about 1.5%, from about 1.5% to about 2%, from about 2% to about 2.5%, from about 2.5% to about 3%, from about 3% to about 4%, from about 4% to about 5%, from about 5% to about 6%, from about 6% to about 7%, from about 7% to about 8%, from about 8% to about 9%, from about 9% to about 10%, from about 10% to about 12%, from about 12% to about 14%, from about 14% to about 16%, from about 16% to about 18%, from about 18% to about 20%, from about 22% to about 24%, from about 26% to about 28%, or from about 28% to about 30% by weight of the triazole or imidazole antifungal.

[0090] The pharmaceutical formulations provided herein contain the triazole or imidazole antifungal in an amount ranging from about 0.25 mg/g to about 200 mg/g. In certain embodiments, the amount of the triazole or imidazole antifungal in the pharmaceutical formulations may range from about 0.25 mg/g to about 200 mg/g, from about 0.5 mg/g to about 175 mg/g, from about 0.5 mg/g to about 150 mg/g, from about 0.5 mg/g to about 100 mg/g, from about 0.5 mg/g to about 75 mg/g, from about 0.5 mg/g to about 50 mg/g, from about 0.5 mg/g to about 25 mg/g, from about 0.5 mg/g to about 20 mg/g, from about 0.5 mg/g to about 10 mg/g, from about 0.5 mg/g to about 5 mg/g, from about 0.5 mg/g to about 4 mg/g, from about 0.5 mg/g to about 3 mg/g, from about 0.5 mg/g to about 2 mg/g, or from about 0.5 mg/g to about 1.5 mg/g.

[0091] In certain embodiments, the antifungal formulations provided herein also comprise a polar liquid medium. In certain embodiments, the antifungal formulations provided herein are administered in an aqueous medium. The antifungal formulations provided herein may be in the form of a solution, suspension, gel, fluid gel, emulsion, emulsion gel, cream, lotion, ointment, spray, film forming solution, lacquer or a patch soaked with the formulation.

[0092] The antifungals provided herein are intended to encompass all possible stereoisomers, including enantiomers and diastereomers and mixtures thereof, unless a particular stereochemistry is specified. Where an antifungal provided herein contains an alkenyl or alkenylene group, the antifungal may exist as a *cis* (Z) or *trans* (E) isomer or as a mixture of geometric *cis/trans* (or Z/E) isomers. Where structural isomers are interconvertible *via* a low energy barrier, the antifungal may exist as a single tautomer or a mixture of tautomers. This can take the form of proton tautomerism in the antifungal that contains, for example, an imino, keto, or oxime group; or so-called valence tautomerism in the antifungal that contain an aromatic moiety. It is understood that a single antifungal may exhibit more than one type of isomerism.

[0093] The antifungals provided herein may be enantiomerically pure, such as a single enantiomer or a single diastereomer, or may be stereoisomeric mixtures, such as a mixture of enantiomers, a racemic mixture, or a diastereomeric mixture. As such, one of skill in the art will recognize that administration of a compound in its (*R*) form is equivalent, for compounds that undergo epimerization *in vivo*, to administration of the compound in its (*S*) form. Conventional techniques for the preparation/isolation of individual enantiomers include synthesis from a suitable optically pure precursor, asymmetric synthesis from achiral starting

materials, or resolution of an enantiomeric mixture, for example, chiral chromatography, recrystallization, resolution, diastereomeric salt formation, or derivatization into diastereomeric adducts followed by separation.

[0094] When the antifungals provided herein contain an acidic or basic moiety, they may also be provided as pharmaceutically acceptable salts (*See*, Berge et al., *J. Pharm. Sci.* 1977, 66, 1-19; and "Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, and Use," Stahl and Wermuth, Ed.; Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002).

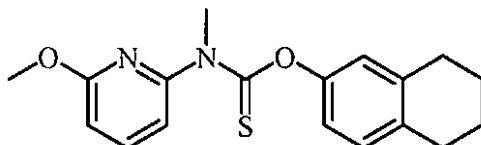
[0095] Suitable acids for use in the preparation of pharmaceutically acceptable salts include, but are not limited to, acetic acid, 2,2-dichloroacetic acid, acylated amino acids, adipic acid, alginic acid, ascorbic acid, L-aspartic acid, benzenesulfonic acid, benzoic acid, 4-acetamidobenzoic acid, boric acid, (+)-camphoric acid, camphorsulfonic acid, (+)-(1*S*)-camphor-10-sulfonic acid, capric acid, caproic acid, caprylic acid, cinnamic acid, citric acid, cyclamic acid, cyclohexanesulfamic acid, dodecylsulfuric acid, ethane-1,2-disulfonic acid, ethanesulfonic acid, 2-hydroxy-ethanesulfonic acid, formic acid, fumaric acid, galactaric acid, gentisic acid, glucoheptonic acid, D-gluconic acid, D-glucuronic acid, L-glutamic acid, α -oxoglutaric acid, glycolic acid, hippuric acid, hydrobromic acid, hydrochloric acid, hydroiodic acid, (+)-L-lactic acid, ($\pm$)-DL-lactic acid, lactobionic acid, lauric acid, maleic acid, (-)-L-malic acid, malonic acid, ($\pm$)-DL-mandelic acid, methanesulfonic acid, naphthalene-2-sulfonic acid, naphthalene-1,5-disulfonic acid, 1-hydroxy-2-naphthoic acid, nicotinic acid, nitric acid, oleic acid, orotic acid, oxalic acid, palmitic acid, pamoic acid, perchloric acid, phosphoric acid, L-pyroglutamic acid, saccharic acid, salicylic acid, 4-amino-salicylic acid, sebacic acid, stearic acid, succinic acid, sulfuric acid, tannic acid, (+)-L-tartaric acid, thiocyanic acid, p-toluenesulfonic acid, undecylenic acid, and valeric acid.

[0096] Suitable bases for use in the preparation of pharmaceutically acceptable salts include, but are not limited to, inorganic bases, such as magnesium hydroxide, calcium hydroxide, potassium hydroxide, zinc hydroxide, or sodium hydroxide; and organic bases, such as primary, secondary, tertiary, and quaternary, aliphatic and aromatic amines, including L-arginine, benethamine, benzathine, choline, deanol, diethanolamine, diethylamine, dimethylamine, dipropylamine, diisopropylamine, 2-(diethylamino)-ethanol, ethanolamine, ethylamine, ethylenediamine, isopropylamine, N-methyl-glucamine, hydrabamine, 1H-imidazole, L-lysine, morpholine, 4-(2-hydroxyethyl)-morpholine, methylamine, piperidine, piperazine, propylamine, pyrrolidine, 1-(2-hydroxyethyl)-pyrrolidine, pyridine, quinuclidine, quinoline, isoquinoline, secondary amines, triethanolamine, trimethylamine,

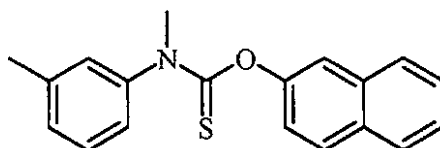
triethylamine, N-methyl-D-glucamine, 2-amino-2-(hydroxymethyl)-1,3-propanediol, and tromethamine.

4.2.3. LIRANAFTATE AND TOLNAFTATE

[0097] Liranaftate is an antifungal having the structure of:



[0098] Tolnaftate is an antifungal having the structure of:



[0099] Liranaftate or tolnaftate may be used in the formulations provided herein in its free form, or its pharmaceutically acceptable solvate, hydrate, or salt form. In a specific embodiment, liranaftate or tolnaftate is used in its free form. The term "liranaftate" as used herein includes the free form of the compound as well as pharmaceutically acceptable solvate, hydrate, or salt form. The term "tolnaftate" as used herein includes the free form of the compound as well as pharmaceutically acceptable solvate, hydrate, or salt form.

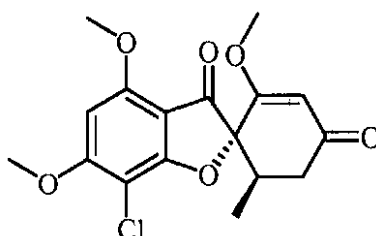
[00100] The pharmaceutical formulations provided herein allow for the topical administration of liranaftate or tolnaftate, and comprise a therapeutically effective amount of liranaftate or tolnaftate and at least one lipid and at least one surfactant, wherein the formulation comprises 0.25-25% liranaftate or tolnaftate in terms of dry "total lipid" weight being defined as the sum total of dry weights of all included lipids, surfactants, lipophilic excipients, and liranaftate or tolnaftate. The formulations provided herein may also comprise 0.25 to 30% by weight of liranaftate or tolnaftate. In specific embodiments, the topical formulations may comprise from about 0.25% to about 0.5%, from about 0.5% to about 1%, from about 1% to about 1.5%, from about 1.5% to about 2%, from about 2% to about 2.5%, from about 2.5% to about 3%, from about 3% to about 4%, from about 4% to about 5%, from about 5% to about 6%, from about 6% to about 7%, from about 7% to about 8%, from about 8% to about 9%, from about 9% to about 10%, from about 10% to about 12%, from about 12% to about 14%, from about 14% to about 16%, from about 16% to about 18%, from about 18% to about 20%, from about 22% to about 24%, from about 26% to about 28%, or from about 28% to about 30% by weight of liranaftate or tolnaftate.

[00101] The pharmaceutical formulations provided herein contain liranaftate or tolnaftate in an amount ranging from about 0.25 mg/g to about 200 mg/g. In certain embodiments, the amount of liranaftate or tolnaftate in the pharmaceutical formulations may range from about 0.25 mg/g to about 200 mg/g, from about 0.5 mg/g to about 175 mg/g, from about 0.5 mg/g to about 150 mg/g, from about 0.5 mg/g to about 100 mg/g, from about 0.5 mg/g to about 75 mg/g, from about 0.5 mg/g to about 50 mg/g, from about 0.5 mg/g to about 25 mg/g, from about 0.5 mg/g to about 20 mg/g, from about 0.5 mg/g to about 10 mg/g, from about 0.5 mg/g to about 5 mg/g, from about 0.5 mg/g to about 4 mg/g, from about 0.5 mg/g to about 3 mg/g, from about 0.5 mg/g to about 2 mg/g, or from about 0.5 mg/g to about 1.5 mg/g.

[00102] In certain embodiments, the topical formulations provided herein also comprise a polar liquid medium. In certain embodiments, the topical formulations provided herein are administered in an aqueous medium. The topical formulations provided herein may be in the form of a solution, suspension, gel, fluid gel, emulsion, emulsion gel, cream, lotion, ointment, spray, film forming solution, lacquer or a patch soaked with the formulation.

4.2.4. GRISEFULVIN

[00103] Griseofulvin is an antifungal having the structure of:



[00104] Griseofulvin may be used in the formulations provided herein in its free form, or its pharmaceutically acceptable solvate, hydrate, or salt form. In a specific embodiment, griseofulvin is used in its free form. The term "griseofulvin" as used herein includes the free form of the compound as well as pharmaceutically acceptable solvate, hydrate, or salt form.

[00105] The pharmaceutical formulations provided herein allow for the topical administration of griseofulvin, and comprise a therapeutically effective amount of griseofulvin and at least one lipid and at least one surfactant, wherein the formulation comprises 0.25-25% griseofulvin in terms of dry "total lipid" weight being defined as the sum total of dry weights of all included lipids, surfactants, lipophilic excipients, and griseofulvin. The formulations provided herein may also comprise 0.25 to 30% by weight of griseofulvin. In specific embodiments, the topical griseofulvin formulations may comprise

from about 0.25% to about 0.5%, from about 0.5% to about 1%, from about 1% to about 1.5%, from about 1.5% to about 2%, from about 2% to about 2.5%, from about 2.5% to about 3%, from about 3% to about 4%, from about 4% to about 5%, from about 5% to about 6%, from about 6% to about 7%, from about 7% to about 8%, from about 8% to about 9%, from about 9% to about 10%, from about 10% to about 12%, from about 12 % to about 14%, from about 14% to about 16%, from about 16% to about 18%, from about 18% to about 20%, from about 22% to about 24%, from about 26% to about 28%, or from about 28% to about 30% by weight of griseofulvin.

[00106] The pharmaceutical formulations provided herein contain griseofulvin in an amount ranging from about 0.25 mg/g to about 200 mg/g. In certain embodiments, the amount of griseofulvin in the pharmaceutical formulations may range from about 0.25 mg/g to about 200 mg/g, from about 0.5 mg/g to about 175 mg/g, from about 0.5 mg/g to about 150 mg/g, from about 0.5 mg/g to about 100 mg/g, from about 0.5 mg/g to about 75 mg/g, from about 0.5 mg/g to about 50 mg/g, from about 0.5 mg/g to about 25 mg/g, from about 0.5 mg/g to about 20 mg/g, from about 0.5 mg/g to about 10 mg/g, from about 0.5 mg/g to about 5 mg/g, from about 0.5 mg/g to about 4 mg/g, from about 0.5 mg/g to about 3 mg/g, from about 0.5 mg/g to about 2 mg/g, or from about 0.5 mg/g to about 1.5 mg/g.

[00107] In certain embodiments, the griseofulvin formulations provided herein also comprise a polar liquid medium. In certain embodiments, the griseofulvin formulations provided herein are administered in an aqueous medium. The griseofulvin formulations provided herein may be in the form of a solution, suspension, gel, fluid gel, emulsion, emulsion gel, cream, lotion, ointment, spray, film forming solution, lacquer or a patch soaked with the formulation.

Table 1: Antifungal Agents

ANTIFUNGAL AGENTS
5-fluorocytosine, Abafungin, Acrisorcin, Amorolfine, Albaconazole, Albendazole, Amorolfine, Anidulafungin, Arasertaconazole, Azithromycin, Becliconazole, Benzodithiazole, Bifonazole, Butenafine, Butoconazole, Calbistrin, Caspofungin, Chloroxine, Chlorphenesin, Ciclopiroxolamine, Ciclopirox, Cioteronel, Clotrimazole, Croconazole, Cytoporins, Deoxymulundocandin, Eberconazole, Econazole, Efungumab, Fenticonazole, Flavanoid glycosides, Fluconazole, Flutrimazole, Flucytosine, Fosfluconazole, Genaconazole, Gentian violet, Griseofulvin, Griseofulvin-PEG, Haloprogin, Hydroxy itraconazole, Isoconazole, Itraconazole, Ketoconazole, Lanoconazole, Letrazuril, Liranaftate, Luliconazole, Micafungin, Miconazole, Mycophenolic acid, Naftifine, N-chlorotaurine, Natamycin, Nitazoxanide, Nitro-ethylene based antifungals, Nystatin, Omoconazole, Oxiconazole, Polyene macrolide, Posaconazole, Pramiconazole, Quinolone analogs, Rapamycin, Ravuconazole, Rilopirox, Samidazole, Sertaconazole, Sitamaquine, Sordaricin, Squalastatin, a Squaline Expoxidase Inhibitor, Sulconazole, Sultriecin, Tafenoquine, Terbinafine, Terconazole, Tioconazole, Tolnaftate, Voriconazole

[00108] In an embodiment of the invention, the antifungal agent is not Terbinafine. In an embodiment of the invention, the antifungal agent is not Amphotericin B.

4.3. ANTIBACTERIALS

[00109] Antibacterials that are suitable for use in the antibacterial formulations provided herein include, but are limited to, benzyl alcohol, methyl paraben ethanol, isopropanol, glutaraldehyde, formaldehyde, chlorine compounds, iodine compounds, hydrogen peroxide, peracetic acid, ethylene oxide, triclocarban, chlorhexidine, alexidine, triclosan, hexachlorophene, polymeric biguanides, formaldehyde, aminoglycoside antibiotics, glycopeptides, amphenicol antibiotics, ansamycin antibiotics, cephalosporins, cephamycins oxazolidinones, penicillins, quinolones, streptogamins, tetracyclins, and analogs thereof.

[00110] In one embodiment, the antibacterial agent is selected from the group consisting of ampicillin, amoxicillin, ciprofloxacin, gentamycin, kanamycin, neomycin, penicillin G, streptomycin, sulfanilamide, and vancomycin. In another embodiment, the antibacterial agent is selected from the group consisting of azithromycin, cefonicid, cefotetan, cephalothin, cephamycin, chlortetracycline, clarithromycin, clindamycin, cycloserine, dalfopristin, doxycycline, erythromycin, linezolid, mupirocin, oxytetracycline, quinupristin, rifampin, spectinomycin, and trimethoprim.

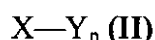
[00111] Additional, non-limiting examples of antibiotics include the following: aminoglycoside antibiotics (*e.g.*, apramycin, arbekacin, bambermycins, butirosin, dibekacin, neomycin, neomycin, undecylenate, netilmicin, paromomycin, ribostamycin, sisomicin, and spectinomycin), amphenicol antibiotics (*e.g.*, azidamfenicol, chloramphenicol, florfenicol, and thiamphenicol), ansamycin antibiotics (*e.g.*, rifamide and rifampin), carbacephems (*e.g.*, loracarbef), carbapenems (*e.g.*, biapenem and imipenem), cephalosporins (*e.g.*, cefaclor, cefadroxil, cefamandole, cefatrizine, cefazedone, ceftiofur, cefpimizole, cefpiramide, and cefpirome), cephamycins (*e.g.*, cefbuperazone, cefmetazole, and cefminox), folic acid analogs (*e.g.*, trimethoprim), glycopeptides (*e.g.*, vancomycin), lincosamides (*e.g.*, clindamycin, and lincomycin), macrolides (*e.g.*, azithromycin, carbomycin, clarithromycin, dirithromycin, erythromycin, and erythromycin acistrate), monobactams (*e.g.*, aztreonam, carumonam, and tigemonam), nitrofurans (*e.g.*, furaltadone, and furazolidium chloride), oxacephems (*e.g.*, flomoxef, and moxalactam), oxazolidinones (*e.g.*, linezolid), penicillins (*e.g.*, amdinocillin, amdinocillin pivoxil, amoxicillin, bacampicillin, benzylpenicillinic acid, benzylpenicillin sodium, epicillin, fenbenicillin, floxacillin, penamccillin, penethamate hydriodide, penicillin o benethamine, penicillin O, penicillin V, penicillin V benzathine, penicillin V hydrabamine, penimepicycline, and phencihicillin potassium), quinolones and analogs thereof (*e.g.*, cinoxacin, ciprofloxacin, clinafloxacin, flumequine, grepagloxacin, levofloxacin, and moxifloxacin), streptogramins (*e.g.*, quinupristin and dalfopristin), sulfonamides (*e.g.*, acetyl sulfamethoxypyrazine, benzylsulfamide, noprilsulfamide, phthalylsulfacetamide, sulfachrysoidine, and sulfacytine), sulfones (*e.g.*, diathymosulfone, glucosulfone sodium, and solasulfone), and tetracyclines (*e.g.*, apicycline, chlortetracycline, clomocycline, and demeclocycline). Additional examples include cycloserine, mupirocin, tuberin amphotycin, bacitracin, capreomycin, colistin, enduracidin, enviomycin, and 2,4 diaminopyrimidines (*e.g.*, brodimoprim).

[00112] Examples of antibacterials that can be used to inhibit the proliferation or viability of *Mycobacterium tuberculosis* include, but are not limited to Isoniazid, Rifampin, Pyrazinamide, Ethambutol, and Streptomycin.

[00113] Examples of antibacterials that can be used to inhibit the proliferation or viability of a mycoplasma include, but are not limited to, erythromycin, azithromycin, clarithromycin, tetracycline, doxycycline, minocycline, clindamycin, ofloxacin, and chloramphenicol.

4.4. LIPID

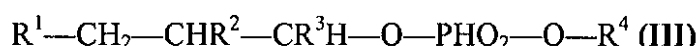
[00114] In the sense of this disclosure, a “lipid” is any substance, which has properties like or similar to those of a fat. As a rule, it has an extended apolar group (the “chain”, X) and generally also a water-soluble, polar hydrophilic part, the “head” group (Y) and has the basic Formula II:



wherein n is equal to or larger than zero.

[00115] Lipids with $n=0$ are referred to as apolar lipids and lipids with $n \geq 1$ are referred to as polar lipids. In this sense, all amphiphilic substances, including, but not limited to glycerides, glycerophospholipids, glycerophosphinolipids, glycerophosphonolipids, sulfolipids, sphingolipids, isoprenoid lipids, steroids or sterols and carbohydrate-containing lipids can generally be referred to as lipids, and are included as such in this disclosure. A list of relevant lipids and lipid related definitions is provided in EP 0 475 160 A1 (*see, e.g.* p. 4, l. 8 to p. 6, l. 3) and U.S. Patent No. 6,165,500 (*see, e.g.*, col. 6, l. 10 to col. 7, l. 58), which are herewith incorporated by reference.

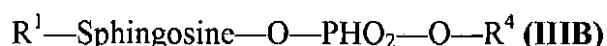
[00116] A phospholipid is, for example, a compound of Formula III:



wherein R^1 and R^2 cannot both be hydrogen, OH or a C_1 - C_3 alkyl group, and typically are independently, an aliphatic chain, most often derived from a fatty acid or a fatty alcohol; R^3 generally is a hydrogen.

[00117] The OH-group of the phosphate is a hydroxyl radical or hydroxyl anion (*i.e.*, hydroxide) form, dependent on degree of the group ionization. Furthermore, R^4 may be a proton or a short-chain alkyl group, substituted by a tri-short-chain alkylammonium group, such as a trimethylammonium group, or an amino-substituted short-chain alkyl group, such as 2-trimethylammonium ethyl group (cholinyl) or 2-dimethylammonium short alkyl group.

[00118] A sphingophospholipid is, for example, a compound of Formula IIIB:



wherein R^1 is a fatty-acid attached via an amide bond to the nitrogen of the sphingosine and R^4 has the meanings given under Formula III.

[00119] A lipid preferably is a substance of formulae III or IIIB, wherein R^1 and/or R^2 are acyl or alkyl, n-hydroxyacyl or n-hydroxyalkyl, but may also be branched, with one or more methyl groups attached at almost any point of the chain; usually, the methyl group is near the end of the chain (iso or anteiso). The radicals R^1 and R^2 may moreover either be saturated or unsaturated (mono-, di- or poly-unsaturated). R^3 is hydrogen and R^4 is 2-trimethylammonium

ethyl (the latter corresponds to the phosphatidyl choline head group), 2-dimethylammonium ethyl, 2-methylammonium ethyl or 2-aminoethyl (corresponding to the phosphatidyl ethanolamine head group). R^4 may also be a proton (giving phosphatidic acid), a serine (giving phosphatidylserine), a glycerol (giving phosphatidylglycerol), an inositol (giving phosphatidylinositol), or an alkylamine group (giving phosphatidylethanolamine in case of an ethylamine), if one chooses to use a naturally occurring glycerophospholipid. Otherwise, any other sufficiently polar phosphate ester, such that will form a lipid bilayer, may be considered as well for making the formulations of the disclosure.

[00120] Table 2 lists preferred phospholipids in accordance with the disclosure.

Table 2

Preferred (phospho)lipids for use in combination with an antimicrobial provided herein

Fatty chain		Phospholipid: Type and Charge					
Name(s)	Length: nr. of double bonds	Phosphatidylcholine / +	Phosphatidylethanolamine / +	Sphingomyelin / +	Phosphatidylglycerol / -	Phosphatidylinositol / -	Phosphatidic acid / -
		Main lipid, L1	Main lipid, L1	Main lipid, L1	Aux. lipid, L2	Aux. lipid, L2	Aux. lipid, L2
	C24						
Behen(o)yl	C22						
Eruca(o)yl	C22:1-13cis						
Arachin(o)yl	C20						
Gadolen(o)yl	C20:1-11cis						
Arachidon(o)yl	C20:4-5,8,11,14cis						
Ole(o)yl	C18:1-9cis	DOPC	DOPE	SM-oleyl	DOPG	DOPi	DOPA
Stear(o)yl	C18						
Linol(o)yl	C18:2-9,12cis	(Soy-PC / Egg-PC)	(Soy-PE / Egg-PE)	Brain SM	(Soy-PC / Egg-PC)	(Soy-PI / Liver-PI)	(Soy-PA / Egg-PA)
Linole(n/o)yl	C18:3-9,12,15cis						
Palmitole(o)yl	C18:1-9cis						
Palmit(o)yl	C16						
Myrist(o)yl	C14	DMPC	DMPE	SM-myristyl	DMPG	DMPi	
Laur(o)yl	C12	DLPC	DLPE	SM-lauryl			DLPA
Capr(o)yl	C10						
Rel. concentration range L1/L2 (M/M)		1/0		1/0	10/1-1/1	10/1-3/1	10/1-5/1
*Total Lipid** concentration range (w-%)		0.5-45		0.5-45	0.5-40	0.5-40	0.5-40
*Total Lipid includes phospholipid(s), surfactant, an antifungal or an antibacterial provided herein, and all lipophilic excipients							
An antifungal provided herein is incorporated in up to 15 rel. w-% into acidic formulations and up to 10 rel. w-% into neutral pH formulations							

[00121] The preferred lipids in context of this disclosure are uncharged and form stable, well hydrated bilayers; phosphatidylcholines, phosphatidylethanolamine, and sphingomyelins are the most prominent representatives of such lipids. Any of those can have chains as listed in the Table 2, the ones forming fluid phase bilayers, in which lipid chains are in disordered state, being preferred.

[00122] Different negatively charged, *i.e.*, anionic, lipids can also be incorporated into vesicular lipid bilayers to modify the (cationic) drug loading into or release from the resulting lipid aggregates. Attractive examples of such charged lipids are phosphatidylglycerols, phosphatidylinositols and, somewhat less preferred, phosphatidic acid (and its alkyl ester) or phosphatidylserine. It will be realized by anyone skilled in the art that it is less commendable to make vesicles just from the charged lipids than to use them in a combination with electro-neutral bilayer component(s). In case of using charged lipids, buffer composition and/or pH care must be selected so as to ensure the desired degree of lipid head-group ionization and/or the desired degree of electrostatic interaction between the, oppositely, charged drug and lipid molecules. Moreover, as with neutral lipids, the charged bilayer lipid components can in principle have any of the chains listed in the Table 2. The chains forming fluid phase lipid bilayers are clearly preferred, however, both due to vesicle adaptability increasing role of increasing fatty chain fluidity and due to better ability of lipids in fluid phase to mix with each other, and with drugs.

[00123] The fatty acid- or fatty alcohol-derived chain of a lipid is typically selected amongst the basic aliphatic chain types given in the following tables:

Table 3: The (most) preferred basic, straight, saturated fatty chain residues

Shorthand designation	Systematic name	Trivial name
12:0	Dodecanoic	Lauric
13:0	Tridecanoic	
14:0	Tetradecanoic	Myristic
15:0	Pentadecanoic	
16:0	Hexadecanoic	Palmitic
17:0	Heptadecanoic	Margaric
18:0	Octadecanoic	Stearic
19:0	Nonadecanoic	
20:0	Eicosanoic	Arachidic
21:0	Heneicosanoic	
22:0	Docosanoic	Behenic
23:0	Tricosanoic	
24:0	Tetracosanoic	Lignoceric

Table 4: The (most) preferred monoenoic fatty chain residues

Shorthand designation	Systematic name	Trivial name
9-14:1 / 14:1(n-5)	cis-9-Tetradecenoic	Myristoleic
7-16:1 / 16:1(n-9)	cis-7-Hexadecenoic	
9-16:1 / 16:1(n-7)	cis-9-Hexadecenoic	Palmitoleic
9-18:1 / 18:1(n-9)	cis-9-Octadecenoic	Oleic
11-18:1 / 18:1(n-7)	cis-11-Octadecenoic	cis-Vaccenic
11-20:1 / 20:1(n-9)	cis-11-Eicosenoic	Gondoic
14-20:1 / 20:1(n-6)	cis-14-Eicosaenoic	
13-22:1 / 22:1(n-9)	cis-13-Docosenoic	Erucic
15-24:1 / 24:1(n-9)	cis-15-Tetracosenoic	Nervoni
3t-18:1	trans-3-Hexadecenoic	
9t-18:1	trans-9-Octadecenoic	Elaidic
11t-18:1	trans-11-Octadecenoic	Vaccenic

Table 5: The (most) preferred dienoic and polyenoic fatty chain residues

Shorthand designation	Systematic name	Trivial name
10,13c-16:2 / 16:2(n-3)	10-cis,13-cis-Hexadecadienoic	
7,10c-16:2 / 16:3(n-6)	7-cis,10-cis-Hexadecadienoic	
7,10,13c-16:3 / 16:3(n-3)	7-cis,10-cis,13-cis-Hexadecatrienoic	
12,15c-18:2 / 18:2(n-3)	12-cis,15-cis-Octadecadienoic	α -Linoleic
10,12t-18:2 / 18:2(n-6)	trans-10,trans-12-Octadecadienoic	
9,12c-18:2 / 18:2(n-6)	9-cis,12-cis-Octadecadienoic	γ -Linoleic
9,12,15c-18:3 / 18:3(n-3)	9-cis,12-cis,15-cis-Octadecatrienoic	α -Linolenic
6,9,12c-18:3 / 18:3(n-6)	6-cis,9-cis,12-cis-Octadecatrienoic	γ -Linolenic
9c,11c,13t-18:3	9-cis,11-trans,13-trans-Octadecatrienoic	α -Eleostearic
8t,10t,12c-18:3	8-trans,10-trans,12-cis-Octadecatrienoic	Calendic
6,9,12,15c-18:4 / 18:4(n-3)	6,9,12,15-Octadecatetraenoic	Stearidonic
3,6,9,12c-18:4 / 18:4(n-6)	3,6,9,12-Octadecatetraenoic	
3,6,9,12,15c-18:5 / 18:5(n-3)	3,6,9,12,15-Octadecapentaenoic	
14,17c-20:2 / 20:2(n-3)	14-cis,17-cis-Eicosadienoic	
11,14c-20:2 / 20:2(n-6)	11-cis,14-cis-Eicosadienoic	
11,14,17c-20:3 / 20:3(n-3)	8-cis,11-cis,14-cis-Eicosatrienoic	Dihomo- α -linolenic
8,11,14c-20:3 / 20:3(n-6)	8-cis,11-cis,14-cis-Eicosatrienoic	Dihomo- γ -linolenic
5,8,11c-20:3 / 20:3(n-9)	5,8,11all-cis-Eicosatrienoic	'Mead's'
5,8,11,14c-20:4 / 20:4(n-6)	5,8,11,14-all-cis-Eicosatetraenoic	Arachidonic
8,11,14,17c-20:4 / 20:4(n-3)	8,11,14,17-all-cis-Eicosatetraenoic	
5,8,11,14,17c-20:5 or 20:5(n-3)	5,8,11,14,17-all-cis-Eicosapentaenoic	
13,16c-22:2	13,16-Docosadienoic	
13,16,19c-22:3 / 22:3(n-3)	13,16,19-Docosatrienoic	
10,13,16c-22:3 / 22:3(n-6)	10,13,16-Docosatrienoic	
7,10,13,16c-22:4 / 22:4(n-6)	7,10,13,16-Docosatetraenoic	Adrenic
4,7,10,13,16c-22:5 or 22:5(n-6)	4,7,10,13,16-Docosapentaenoic	
4,7,10,13,16,19c-22:5 or 22:6(n-3)	4,7,10,13,16,19-Docosahexaenoic	

[00124] Other double bond combinations or positions are possible as well.

[00125] Suitable fatty residues can furthermore be branched, for example, can contain a methyl group in an iso or anteiso position of the fatty acid chain, or else closer to the chain middle, as in 10-*R*-methyloctadecanoic acid or tuberculostearic chain. Relatively important

amongst branched fatty acids are also isoprenoids, many of which are derived from 3,7,11,15-tetramethylhexadec-trans-2-en-1-ol, the aliphatic alcohol moiety of chlorophyll. Examples include 5,9,13,17-tetramethyloctadecanoic acid and especially 3,7,11,15-tetramethylhexadecanoic (phytanic) and 2,6,10,14-tetramethylpentadecanoic (pristanic) acids. A good source of 4,8,12-trimethyltridecanoic acid are marine organisms. Combination of double bonds and side chains on a fatty residue are also possible.

[00126] Alternatively, suitable fatty residues may carry one or a few oxy- or cyclic groups, especially in the middle or towards the end of a chain. The most prominent amongst the later, alicyclic fatty acids, are those comprising a cyclopropane (and sometimes cyclopropene) ring, but cyclohexyl and cycloheptyl rings can also be found and might be useful for purposes of this disclosure. 2-(D)-Hydroxy fatty acids are more ubiquitous than alicyclic fatty acids, and are also important constituents of sphingolipids. Also interesting are 15-hydroxy-hexadecanoic and 17-hydroxy-octadecanoic acids, and maybe 9-hydroxy-octadeca-*trans*-10,*trans*-12-dienoic (dimorphecolic) and 13-hydroxy-octadeca-*cis*-9,*trans*-11-dienoic (coriolic) acid. Arguably the most prominent hydroxyl-fatty acid in current pharmaceutical use is ricinoleic acid, (D-(-))12-hydroxy-octadec-*cis*-9-enoic acid, which comprises up to 90% of castor oil, which is also often used in hydrogenated form. Epoxy-, methoxy-, and furanoid-fatty acids are of only limited practical interest in the context of this disclosure.

[00127] Generally speaking, unsaturation, branching or any other kind of derivatization of a fatty acid is best compatible with the intention of present disclosure of the site of such modification is in the middle or terminal part of a fatty acid chain. The *cis*-unsaturated fatty acids are also more preferable than *trans*-unsaturated fatty acids and the fatty radicals with fewer double bonds are preferred over those with multiple double bonds, due to oxidation sensitivity of the latter. Moreover, symmetric chain lipids are generally better suited than asymmetric chain lipids.

[00128] A preferred lipid of the Formula III is, for example, a natural phosphatidylcholine, which used to be called lecithin. It can be obtained from egg (rich in palmitic, C_{16:0}, and oleic, C_{18:1}, but also comprising stearic, C_{18:0}, palmitoleic, C_{16:1}, linolenic, C_{18:2}, and arachidonic, C_{20:4}, radicals), soybean (rich in unsaturated C₁₈ chains, but also containing some palmitic radical, amongst a few others), coconut (rich in saturated chains), olives (rich in monounsaturated chains), saffron (safflower) and sunflowers (rich in n-6 linoleic acid), linseed (rich in n-3 linolenic acid), from whale fat (rich in monounsaturated n-3 chains), from primrose or primula (rich in n-3 chains). Preferred, natural phosphatidyl ethanolamines (used

to be called cephalins) frequently originate from egg or soybeans. Preferred sphingomyelins of biological origin are typically prepared from eggs or brain tissue. Preferred phosphatidylserines also typically originate from brain material whereas phosphatidylglycerol is preferentially extracted from bacteria, such as E. Coli, or else prepared by way of transphosphatidylation, using phospholipase D, starting with a natural phosphatidylcholine. The preferably used phosphatidylinositols are isolated from commercial soybean phospholipids or bovine liver extracts. The preferred phosphatidic acid is either extracted from any of the mentioned sources or prepared using phospholipase D from a suitable phosphatidylcholine.

[00129] Furthermore, synthetic phosphatidyl cholines (R^4 in Formula III corresponds to 2-trimethylammonium ethyl), and R^1 and R^2 are aliphatic chains, as defined in the preceding paragraph with 12 to 30 carbon atoms, preferentially with 14 to 22 carbon atoms, and even more preferred with 16 to 20 carbon atoms, under the proviso that the chains must be chosen so as to ensure that the resulting ESAs comprise fluid lipid bilayers. This typically means use of relatively short saturated and of relatively longer unsaturated chains. Synthetic sphingomyelins (R^4 in Formula IIIB corresponds to 2-trimethylammonium ethyl), and R^1 is an aliphatic chain, as defined in the preceding paragraph, with 10 to 20 carbon atoms, preferentially with 10 to 14 carbon atoms per fully saturated chain and with 16-20 carbon atoms per unsaturated chain.

[00130] Synthetic phosphatidyl ethanolamines (R^4 is 2-aminoethyl), synthetic phosphatidic acids (R^4 is a proton) or its ester (R^4 corresponds, for example, to a short-chain alkyl, such as methyl or ethyl), synthetic phosphatidyl serines (R^4 is L- or D-serine), or synthetic phosphatidyl (poly)alcohols, such as phosphatidyl inositol, phosphatidyl glycerol (R^4 is L- or D-glycerol) are preferred as lipids, wherein R^1 and R^2 are fatty residues of identical or moderately different type and length, especially such as given in the corresponding tables given before in the text. Moreover, R^1 can represent alkenyl and R^2 identical hydroxyalkyl groups, such as tetradecylhydroxy or hexadecylhydroxy, for example, in ditetradecyl or dihexadecylphosphatidyl choline or ethanolamine, R^1 can represent alkenyl and R^2 hydroxyacyl, such as a plasmalogen (R^4 trimethylammonium ethyl), or R^1 can be acyl, such as lauryl, myristoyl or palmitoyl and R^2 can represent hydroxy as, for example, in natural or synthetic lysophosphatidyl cholines or lysophosphatidyl glycerols or lysophosphatidyl ethanolamines, such as 1-myristoyl or 1-palmitoyllysophosphatidyl choline or -phosphatidyl ethanolamine; frequently, R^3 represents hydrogen.

[00131] A lipid of Formula IIIB is also a suitable lipid within the sense of this disclosure. In Formula IIIB, $n=1$, R^1 is an alkenyl group, R^2 is an acylamido group, R^3 is hydrogen and R^4 represents 2-trimethylammonium ethyl (choline group). Such a lipid is known under the name of sphingomyelin.

[00132] Suitable lipids furthermore are a lysophosphatidyl choline analog, such as 1-lauroyl-1,3-dihydroxypropane-3-phosphoryl choline, a monoglyceride, such as monoolein or monomyristin, a cerebroside, ceramide polyhexoside, sulfatide, sphingoplasmalogen, a ganglioside or a glyceride, which does not contain a free or esterified phosphoryl or phosphono or phosphino group in the 3 position. An example of such a glyceride is diacylglyceride or 1-alkenyl-1-hydroxy-2-acyl glyceride with any acyl or alkenyl groups, wherein the 3-hydroxy group is etherified by one of the carbohydrate groups named, for example, by a galactosyl group such as a monogalactosyl glycerin.

[00133] Lipids with desirable head or chain group properties can also be formed by biochemical means, for example, by means of phospholipases (such as phospholipase A1, A2, B, C and, in particular, D), desaturases, elongases, acyl transferases, etc., from natural or synthetic precursors.

[00134] Furthermore, a suitable lipid is any lipid, which is contained in biological membranes and can be extracted with the help of apolar organic solvents, such as chloroform. Aside from the lipids already mentioned, such lipids also include, for example, steroids, such as estradiol, or sterols, such as cholesterol, beta-sitosterol, desmosterol, 7-keto-cholesterol or beta-cholestanol, fat-soluble vitamins, such as retinoids, vitamins, such as vitamin A1 or A2, vitamin E, vitamin K, such as vitamin K1 or K2 or vitamin D1 or D3, etc.

[00135] The less soluble amphiphilic components comprise or preferably comprise a synthetic lipid, such as myristoleoyl, palmitoleoyl, petroselinyl, petroselaidyl, oleoyl, elaidyl, cis- or trans-vaccenoyl, linolyl, linolenyl, linolaidyl, octadecatetraenoyl, gondoyl, eicosaenoyl, eicosadienoyl, eicosatrienoyl, arachidoyl, cis- or trans-docosaenoyl, docosadienoyl, docosatrienoyl, docosatetracnonyl, lauroyl, tridecanoyl, myristoyl, pentadecanoyl, palmitoyl, heptadecanoyl, stearoyl or nonadecanoyl, glycerophospholipid or corresponding derivatives with branched chains or a corresponding dialkyl or sphingosin derivative, glycolipid or other diacyl or dialkyl lipid.

[00136] The more soluble amphiphilic components(s) is/are frequently derived from the less soluble components listed above and, to increase the solubility, substituted and/or complexed and/or associated with a butanoyl, pentanoyl, hexanoyl, heptanoyl, octanoyl,

nonanoyl, decanoyl or undecanoyl substituent or several, mutually independent, selected substituents or with a different material for improving the solubility.

[00137] A further suitable lipid is a diacyl- or dialkyl-glycerophosphoethanolamine azopolyethoxylene derivative, a didecanoylphosphatidyl choline or a diacylphosphooligomaltobionamide.

[00138] In certain embodiments, the amount of lipid in the formulation is from about 1% to about 30%, about 1% to about 10%, about 1% to about 4%, about 4% to about 7% or about 7% to about 10% by weight. In a specific embodiment, the lipid is a phospholipid. In another specific embodiment, the phospholipid is a phosphatidylcholine. In one embodiment, the formulations provided herein contain an antifungal or an antibacterial, phosphatidylcholine, and a surfactant, wherein the formulation contains 1-10% by weight of phosphatidylcholine.

4.5. SURFACTANT

[00139] The term "surfactant" has its usual meaning. A list of relevant surfactants and surfactant related definitions is provided in EP 0 475 160 A1 (*see, e.g.*, p. 6, l. 5 to p.14. l.17) and U.S. Pat. No. 6,165,500 (*see, e.g.*, col. 7, l. 60 to col. 19, l. 64) which are herewith incorporated by reference, and in appropriate surfactant or pharmaceutical Handbooks, such as Handbook of Industrial Surfactants or US Pharmacopoeia, Pharm. Eu. In some embodiments, the surfactants are those described in Tables 1-18 of U.S. Patent Application Publication No. 2002/0012680 A1, published January 31, 2002, the disclosure of which is hereby incorporated by reference in its entirety. The following list therefore only offers a selection, which is by no means complete or exclusive, of several surfactant classes that are particularly common or useful in conjunction with present patent application. Preferred surfactants to be used in accordance with the disclosure include those with an HLB (hydrophile – lipophile balance) greater than 12. The list includes ionized long-chain fatty acids or long chain fatty alcohols, long chain fatty ammonium salts, such as alkyl- or alkenoyl-trimethyl-, -dimethyl- and -methyl-ammonium salts, alkyl- or alkenoyl-sulphate salts, long fatty chain dimethyl-aminoxides, such as alkyl- or alkenoyl-dimethyl-aminoxides, long fatty chain, for example alkanoyl, dimethyl-aminoxides and especially dodecyl dimethyl-aminoxide, long fatty chain, for example alkyl-N-methylglucamides and alkanoyl-N-methylglucamides, such as MEGA-8, MEGA-9 and MEGA-10, N-long fatty chain-N,N-dimethylglycines, for example N-alkyl-N,N-dimethylglycines, 3-(long fatty chain-

dimethylammonio)-alkane- sulphonates, for example 3-(acylidimethylammonio)-alkanesulphonates, long fatty chain derivatives of sulphosuccinate salts, such as bis(2-ethylalkyl) sulphosuccinate salts, long fatty chain-sulphobetaines, for example acyl-sulphobetaines, long fatty chain betaines, such as EMPIGEN BB or ZWITTERGENT-3-16, -3-14, -3-12, -3-10, or -3-8, or polyethylen-glycol-acylphenyl ethers, especially nonaethylen-glycol-octyl- phenyl ether, polyethylene-long fatty chain-ethers, especially polyethylene-acyl ethers, such as nonaethylen-decyl ether, nonaethylen-dodecyl ether or octaethylene-dodecyl ether, polyethyleneglycol-isoacyl ethers, such as octaethyleneglycol-isotridecyl ether, polyethyleneglycol-sorbitane-long fatty chain esters, for example polyethyleneglycol-sorbitane-acyl esters and especially polyoxyethylene-monolaurate (*e.g.* polysorbate 20 or Tween 20), polyoxyethylene-sorbitan-monooleate (*e.g.* polysorbate 80 or Tween 80), polyoxyethylene-sorbitan-monolauroleylate, polyoxyethylene -sorbitan-monopetroselinate, polyoxyethylene -sorbitan-- monoelaidate, polyoxyethylene -sorbitan-myristoleylate, polyoxyethylene -sorbitan-palmitoleinylate, polyoxyethylene-sorbitan-p- etroselinylate, polyhydroxyethylene-long fatty chain ethers, for example polyhydroxyethylene-acyl ethers, such as polyhydroxyethylene-lauryl ethers, polyhydroxyethylene-myristoyl ethers, polyhydroxyethylene-cetylstearyl, polyhydroxyethylene-palmityl ethers, polyhydroxyethylene-oleoyl ethers, polyhydroxyethylene-palmitoleoyl ethers, polyhydroxyethylene-linoleyl, polyhydroxyethylen-4, or 6, or 8, or 10, or 12-lauryl, miristoyl, palmitoyl, palmitoleyl, oleoyl or linoeyl ethers (Brij series), or in the corresponding esters, polyhydroxyethylen-laurate, -myristate, -palmitate, -stearate or -oleate, especially polyhydroxyethylen-8-stearate (Myrj 45) and polyhydroxyethylen-8-oleate, polyethoxylated castor oil 40 (Cremophor EL), sorbitane-mono long fatty chain, for example alkylate (Arlacel or Span series), especially as sorbitane-monolaurate (Arlacel 20, Span 20), long fatty chain, for example acyl-N-methylglucamides, alkanoyl-N-methylglucamides, especially decanoyl-N-methylglucamide, dodecanoyl-N-methylglucamide, long fatty chain sulphates, for example alkyl-sulphates, alkyl sulphate salts, such as lauryl-sulphate (SDS), oleoyl-sulphate; long fatty chain thioglucosides, such as alkylthioglucosides and especially heptyl-, octyl- and nonyl-beta-D-thioglucopyranoside; long fatty chain derivatives of various carbohydrates, such as pentoses, hexoses and disaccharides, especially alkyl-glucosides and maltosides, such as hexyl-, heptyl-, octyl-, nonyl- and decyl-beta-D-glucopyranoside or D-maltopyranoside; further a salt, especially a sodium salt, of cholate, deoxycholate, glycocholate, glycodeoxycholate, taurodeoxycholate, taurocholate, a fatty acid salt, especially oleate,

elaidate, linoleate, laurate, or myristate, most often in sodium form, lysophospholipids, n-octadecylene-glycerophosphatidic acid, octadecylene-phosphorylglycerol, octadecylene-phosphorylserine, n-long fatty chain-glycero-phosphatidic acids, such as n-acyl-glycero-phosphatidic acids, especially lauryl glycero-phosphatidic acids, oleoyl-glycero-phosphatidic acid, n-long fatty chain-phosphorylglycerol, such as n-acyl-phosphorylglycerol, especially lauryl-, myristoyl-, oleoyl- or palmitoeloyl-phosphorylglycerol, n-long fatty chain-phosphorylserine, such as n-acyl-phosphorylserine, especially lauryl-, myristoyl-, oleoyl- or palmitoeloyl-phosphorylserine, n-tetradecyl-glycero-phosphatidic acid, n-tetradecyl-phosphorylglycerol, n-tetradecyl-phosphorylserine, corresponding-, elaidoyl-, vaccenyl-lysophospholipids, corresponding short-chain phospholipids, as well as all surface active and thus membrane destabilising polypeptides. Surfactant chains are typically chosen to be in a fluid state or at least to be compatible with the maintenance of fluid-chain state in carrier aggregates.

[00140] Table 6 lists preferred surfactants in accordance with the disclosure.

Table 6

Preferred nonionic surfactants for use in combination with an antimicrobial provided herein

Fatty chain		Nonionic surfactants (S)				Selected brandnames
Name(s)	Length: nr. of double bonds	POE-sorbitan-ester	POE-ether	POE-ester	POE-phenoxy-ether	
		Tween	Brij, Macrogol	Myrj, Nonex	Triton	
Behen(o)yl	C24					
Eruca(o)yl	C22					
	C22:1-13cis					
Arachin(o)yl	C20					
Gadolen(o)yl	C20:1-11cis					
Arachidon(o)yl	C20:4-5,8,11,14cis					
Ole(o)yl	C18:1-9cis	Tween 80	Brij 98	Simulsol-2599	TritonX100™	
Stear(o)yl	C18	Tween 60		Myrj-52		
Linol(o)yl	C18:2-9,12cis					
Linole(n/o)yl	C18:3-9,12,15cis					
Palmitole(o)yl	C18:1-9cis					
Palmit(o)yl	C16	Tween 40		NN		
Myrist(o)yl	C14					
Laur(o)yl	C12	Tween 20	Brij 35	NN		
Capr(o)yl	C10					

Rel. concentration range L/S (M/M)	5/1 - 1/1	5/1 - 1/1	5/1 - 1/1	4/1 - 3/2
	NN: not readily available in the market but in principle suitable			

**Triton is not an oleate, but an octylphenoxy-POE derivative
Myrj-45: Stearoyl-EO8; Myrj-49: Stearoyl-EO20 (not in the market); Myrj-59: Stearoyl-EO100; Myrj-52: Stearoyl-EO40;
Simulsol-2599 = Macrogol-10-oleate
Brij-98: Oleoyl-EO20
Brij-35: Lauryl-EO23

[00141] In certain embodiments, the surfactant is a nonionic surfactant. The surfactant may be present in the formulation in about 1% to about 50%, about 1% to about 10%, about 1% to about 4%, about 4% to about 7% or about 7% to about 10% by weight. In certain embodiments, the nonionic surfactant is selected from the group consisting of: polyoxyethylene sorbitans (polysorbate surfactants), polyhydroxyethylene stearates or polyhydroxyethylene laurylethers (Brij surfactants). In a specific embodiment, the surfactant is a polyoxyethylene-sorbitan-monooleate (e.g. polysorbate 80 or Tween 80). In certain embodiments, the polysorbate can have any chain with 12 to 20 carbon atoms. In certain embodiments, the polysorbate is fluid in the formulation, which may contain one or more double bonds, branching, or cyclo-groups.

4.6. FORMULATIONS

[00142] The formulations provided herein may contain 1 to 10% by weight, 1 to 15 % by weight, 1 to 20% by weight, or 1 to 30% of an antimicrobial provided herein by weight. The formulations provided herein may contain 1 to 10% by weight, 1 to 15 % by weight, 1 to 20% by weight, or 1 to 30% by weight of the lipid. The formulations provided herein may contain 1 to 10% by weight, 1 to 15 % by weight, 1 to 20% by weight, 1 to 30% surfactant by weight, 1 to 40% by weight, or 1 to 50% by weight.

[00143] Examples of lipid based formulations that can be used in the methods described herein include, but are not limited to, emulsions, nanoemulsions, vesicles, liposomes, micelles, microspheres, nanospheres, emulsions, lipid discs, and non-specific lipid conglomerates.

[00144] In a specific embodiment, the formulation is an ultra-deformable sub microscopic vesicle. Each vesicular carrier overcomes the skin barrier spontaneously, to deposit the drug into deep tissues, as it is drawn from the dry surface to the water-rich region beneath the skin. When applied to the skin, the carrier searches and exploits hydrophilic pathways or "pores" between the cells in the skin, which it opens wide enough to permit the entire vesicle to pass through together with its drug cargo, deforming itself extremely to accomplish this without losing its vesicular integrity or releasing its cargo. The carrier then avoids the local microvasculature in order to deposit the drug at various depths in or below the skin, where the active ingredient is preferentially and slowly released to its targeted tissue.

[00145] The formulations provided herein may have a range of lipid to surfactant ratios. The ratios may be expressed in terms of molar terms (mol lipid /mol surfactant). The molar

ratio of lipid to surfactant in the formulations provided herein may be from about 1:2 to about 10:1. In certain embodiments, the ratio is from about 1:1 to about 2:1, from about 2:1 to about 3:1, from about 3:1 to about 4:1, from about 4:1 to about 5:1, or from about 5:1 to about 10:1. In specific embodiments, the lipid to surfactant ratio is about 1.0, about 1.25, about 1.5, about 1.75, about 2.0, about 2.5, about 3.0, or about 4.0.

[00146] The formulations provided herein may have varying ratios of the antimicrobial to lipid. The ratios may be expressed in terms of molar ratios (mol antifungal /mol lipid). The molar ratio of the antimicrobial to lipid in the formulations provided herein may be from about 1:50 to about 50:1, from about 1:25 to about 25:1, from about 1:10 to about 10:1, from about 1:5 to about 5:1, from about 1:50 to about 50:1, or from about 0.2:1 to about 2:1. In certain embodiments, the ratio is from about 0.2:1 to about 0.7:1, from about 0.7:1 to about 1.2:1, from about 1.2:1 to about 1.7:1, or from about 1.7:1 to about 2:1.

[00147] The formulations provided herein may also have varying amounts of total amount of the following three components: the antimicrobial, lipid and surfactant combined (TA). The TA amount may be stated in terms of weight percent of the total composition. In one embodiment, the TA is from about 1% to about 40%, about 5% to about 30%, about 7.5% to about 15%, about 5% to about 10%, about 10% to about 20%, or about 20% to about 30%. In specific embodiments, the TA is 8%, 9%, 10%, 15%, or 20%.

[00148] Selected ranges for total lipid amounts, lipid/surfactant ratios (mol/mol) and the antimicrobial/surfactant ratios (mol/mol) for antimicrobial formulations provided herein are described in Table 7 below:

Table 7: Total Lipid, Lipid to Surfactant Ratios and Antimicrobial to Lipid Ratios

TA (antimicrobial, lipid and surfactant) (%)	Lipid/Surfactant (mol/mol)	Antimicrobial/Lipid (mol/mol)
5 to 10	1.0 to 1.25	0.20 to 0.75
5 to 10	1.0 to 1.25	0.75 to 1.25
5 to 10	1.0 to 1.25	1.25 to 2.00
5 to 10	1.25 to 1.75	0.20 to 0.75
5 to 10	1.25 to 1.75	0.75 to 1.25
5 to 10	1.25 to 1.75	1.25 to 2.00
5 to 10	1.75 to 2.25	0.20 to 0.75
5 to 10	1.75 to 2.25	0.75 to 1.25
5 to 10	1.75 to 2.25	1.25 to 2.00
5 to 10	2.25 to 3.00	0.20 to 0.75
5 to 10	2.25 to 3.00	0.75 to 1.25
5 to 10	2.25 to 3.00	1.25 to 2.00

5 to 10	2.25 to 3.00	2.00 to 2.25
5 to 10	3.00 to 4.00	0.20 to 0.75
5 to 10	3.00 to 4.00	0.75 to 1.25
5 to 10	3.00 to 4.00	1.25 to 2.00
5 to 10	3.00 to 4.00	2.00 to 2.25
10 to 20	1.0 to 1.25	0.20 to 0.75
10 to 20	1.0 to 1.25	0.75 to 1.25
10 to 20	1.0 to 1.25	1.25 to 2.00
10 to 20	1.25 to 1.75	0.20 to 0.75
10 to 20	1.25 to 1.75	0.75 to 1.25
10 to 20	1.25 to 1.75	1.25 to 2.00
10 to 20	1.75 to 2.25	0.20 to 0.75
10 to 20	1.75 to 2.25	0.75 to 1.25
10 to 20	1.75 to 2.25	1.25 to 2.00
10 to 20	2.25 to 3.00	0.20 to 0.75
10 to 20	2.25 to 3.00	0.75 to 1.25
10 to 20	2.25 to 3.00	1.25 to 2.00
10 to 20	2.25 to 3.00	2.00 to 2.50
10 to 20	3.00 to 4.00	0.20 to 0.75
10 to 20	3.00 to 4.00	0.75 to 1.25
10 to 20	3.00 to 4.00	1.25 to 2.00
10 to 20	3.00 to 4.00	2.00 to 2.50

[00149] The formulations provided herein may optionally contain one or more of the following ingredients: co-solvents, chelators, buffers, antioxidants, preservatives, microbicides, emollients, humectants, lubricants, and thickeners. Preferred amounts of optional components are described in Table 8.

[00150] The formulations provided herein may include a buffer to adjust the pH of the aqueous solution to a range from pH 3.5 to pH 9.5, pH 4 to pH 7.5, or pH 4 to pH 6.5. Examples of buffers include, but are not limited to, acetate buffers, lactate buffers, phosphate buffers, and propionate buffers.

[00151] The formulations provided herein are typically formulated in aqueous media. The formulations may be formulated with or without co-solvents, such as lower alcohols.

[00152] A "microbicide" or "antimicrobial" agent is commonly added to reduce the bacterial count in pharmaceutical formulations. Some examples of microbicides are short chain alcohols, including ethyl and isopropyl alcohol, chlorbutanol, benzyl alcohol, chlorbenzyl alcohol, dichlorbenzylalcohol, hexachlorophene; phenolic compounds, such as cresol, 4-chloro-m-cresol, p-chloro-m-xylene, dichlorophene, hexachlorophene, povidon-iodine; parabenes, especially alkyl-parabenes, such as methyl-, ethyl-, propyl-, or butyl-paraben, benzyl paraben; acids, such as sorbic acid, benzoic acid and their salts; quaternary

ammonium compounds, such as alkonium salts, *e.g.*, a bromide, benzalkonium salts, such as a chloride or a bromide, cetrimonium salts, *e.g.*, a bromide, phenoalkecinium salts, such as phenododecinium bromide, cetylpyridinium chloride and other salts; furthermore, mercurial compounds, such as phenylmercuric acetate, borate, or nitrate, thiomersal, chlorhexidine or its gluconate, or any antibiotically active compounds of biological origin, or any suitable mixture thereof.

[00153] Examples of "antioxidants" are butylated hydroxyanisol (BHA), butylated hydroxytoluene (BHT) and di-tert-butylphenol (LY178002, LY256548, HWA-131, BF-389, CI-986, PD-127443, E-5119, BI-L-239XX, etc.), tertiary butylhydroquinone (TBHQ), propyl gallate (PG), 1-O-hexyl-2,3,5-trimethylhydroquinone (HTHQ); aromatic amines (diphenylamine, p-alkylthio-o-anisidine, ethylenediamine derivatives, carbazol, tetrahydroindenoindol); phenols and phenolic acids (guaiacol, hydroquinone, vanillin, gallic acids and their esters, protocatechuic acid, quinic acid, syringic acid, ellagic acid, salicylic acid, nordihydroguaiaretic acid (NDGA), eugenol); tocopherols (including tocopherols (alpha, beta, gamma, delta) and their derivatives, such as tocopheryl-acylate (*e.g.*, -acetate, -laurate, myristate, -palmitate, -oleate, -linoleate, etc., or any other suitable tocopheryl-lipoate), tocopheryl-polyoxyethylene-succinate; trolox and corresponding amide and thiocarboxamide analogues; ascorbic acid and its salts, isoascorbate, (2 or 3 or 6)-o-alkylascorbic acids, ascorbyl esters (*e.g.*, 6-o-lauroyl, myristoyl, palmitoyl-, oleoyl, or linoleoyl-L-ascorbic acid, etc.). Also useful are the preferentially oxidized compounds, such as sodium bisulphite, sodium metabisulphite, thiourea; chellating agents, such as ethylene glycol-bis-(2-aminoethyl)-N,N,N',N'-tetraacetic acid (EDTA), ethylenedioxy-diethylene-dinitrilo-tetraacetic acid (GDTA), desferral; miscellaneous endogenous defence systems, such as transferrin, lactoferrin, ferritin, ceruloplasmin, haptoglobin, heamopexin, albumin, glucose, ubiquinol-10); enzymatic antioxidants, such as superoxide dismutase and metal complexes with a similar activity, including catalase, glutathione peroxidase, and less complex molecules, such as beta-carotene, bilirubin, uric acid; flavonoids (flavones, flavonols, flavonones, flavanonals, chalcones, anthocyanins), N-acetylcystein, mesna, glutathione, thiohistidine derivatives, triazoles; tannines, cinnamic acid, hydroxycinnamic acids and their esters (coumaric acids and esters, caffeic acid and their esters, ferulic acid, (iso-) chlorogenic acid, sinapic acid); spice extracts (*e.g.*, from clove, cinnamon, sage, rosemary, mace, oregano, allspice, nutmeg); carnosic acid, carnosol, carsolic acid; rosmarinic acid, rosmaridiphenol, gentisic acid, ferulic acid; oat flour extracts, such as avenanthramide 1

and 2; thioethers, dithioethers, sulphoxides, tetralkylthiuram disulphides; phytic acid, steroid derivatives (*e.g.*, U74006F); tryptophan metabolites (*e.g.*, 3-hydroxykynurenine, 3-hydroxyanthranilic acid), and organochalcogenides.

[00154] “Thickeners” are used to increase the viscosity of pharmaceutical formulations to and may be selected from selected from pharmaceutically acceptable hydrophilic polymers, such as partially etherified cellulose derivatives, comprising carboxymethyl-, hydroxyethyl-, hydroxypropyl-, hydroxypropylmethyl- or methyl-cellulose; completely synthetic hydrophilic polymers comprising polyacrylates, polymethacrylates, poly(hydroxyethyl)-, poly(hydroxypropyl)-, poly(hydroxypropylmethyl)methacrylate, polyacrylonitrile, methallyl-sulphonate, polyethylenes, polyoxiethylenes, polyethylene glycols, polyethylene glycol-lactide, polyethylene glycol-diacrylate, polyvinylpyrrolidone, polyvinyl alcohols, poly(propylmethacrylamide), poly(propylene fumarate-co-ethylene glycol), poloxamers, polyaspartamide, (hydrazine cross-linked) hyaluronic acid, silicone; natural gums comprising alginates, carrageenan, guar-gum, gelatine, tragacanth, (amidated) pectin, xanthan, chitosan collagen, agarose; mixtures and further derivatives or co-polymers thereof and/or other pharmaceutically, or at least biologically, acceptable polymers.

[00155] The formulations provided herein may also comprise a polar liquid medium. The formulations provided herein may be administered in an aqueous medium. The formulations provided herein may be in the form of a solution, suspension, emulsion, cream, lotion, ointment, gel, spray, film forming solution or lacquer.

[00156] In one embodiment, the disclosure specifically relates to the use of an antimicrobial as provided herein, a phospholipid, and a nonionic surfactant for the preparation of a pharmaceutical composition for treating a fungal or bacterial infection, respectively. In this context, the disclosure relates to a formulation or pharmaceutical composition comprising an antimicrobial provided herein for the treatment of a fungal or bacterial infection, wherein the formulation or pharmaceutical composition is formulated for topical delivery. In one embodiment the fungal infection is not onychomycosis.

[00157] Table 8 lists preferred excipients for the formulation.

Table 8

Preferred excipients for use in combinations with an antimicrobialantimicrobial provided herein

Antioxydant	Molar (M) or	Designated activity		Molar (M) or Weight-%	Buffer	Molar	
	Rel. w%*	Antibiotic					
Primary							
Butylated hydroxyanisole, BHA	1-5 mM 1-5 mM 1-10 mM 1-20 mM 1-10 mM 1-10 mM 1-10 mM 1-10 mM 0.1-5 mM	0.1-8	Acetate	30-150 mM	Acetate	30-150 mM	
Butylated hydroxytoluene, BHT		0.1-4	Benzyl alcohol	0.1-3	Phosphate	10-50 mM 30-150 mM	
Thymol		0.1-1	Butylparabene	0.1-3	Triethanolamine.HCL		
Metabisulphite (MW = 190.1)			Ethylparabene	0.1-3			
Bisulphite			Imidurea (MW = 388.30)	0.1-1			
Thiourea (MW = 76.12)			Dimethoxane (MW = 174.2)	0.03-0.1			
Monothioglycerol (MW = 108.16)			Methylparabene	0.1-5			
Propyl gallate (MW = 212.2)			0.02-0.2	Phenoxyethanol	0.1-5		
Ascorbate (MW = 175.3+ ion)				Benzaikonium chloride	0.01-0.2		
Palmityl-ascorbate			0.01-1	Benzethonium chloride	0.01-0.1		
Tocopherol-PEG		0.5-5	Phenol	0.05-2			
Secondary (chelator)							
EDTA (MW = 292)	1-10 mM		Phenylethyl alcohol	0.1-1			
EGTA (MW = 380.35)	1-10 mM		Thimerosal	0.005-0.1			
Desferal (MW = 658.79)	0.1-5 mM						

*As percentage of Total Lipid quantity

EGTA= Ethylene glycol-bis-(2-aminoethyl)-N,N,N', N'-tetraacetic acid
EDTA = Ethylenedioxy-diethylene-dinitrilo-tetraacetic acid

4.7. VESICULAR FORMULATIONS

[00158] While not to be limited to any mechanism of action or any theory, the formulations provided herein may form vesicles or ESAs characterized by their adaptability, deformability, or penetrability.

[00159] The term vesicle or aggregate "adaptability" which governs the "tolerable surface curvature" is defined as the ability of a given vesicle or aggregate to change easily its properties, such as shape, elongation ratio, and surface to volume ratio. The vesicles provided herein may be characterized by their ability to adjust the aggregates' shape and properties to the anisotropic stress caused by pore crossing. Sufficient adaptability implies that a vesicle or an aggregate can sustain different unidirectional forces or stress, such as one caused by pressure, without extensive fragmentation, which defines a "stable" aggregate. If an aggregate passes through a barrier fulfilling this condition the terms "adaptability" and (shape) "deformability" plus "permeability" are essentially equivalent. A "barrier" in the context of this disclosure is (as in, for example, EP 0 475 160 and WO 98/17255) a body with through-extending narrow pores, such narrow pores having a radius which is at least 25% smaller than the radius of the ESAs (considered as spherical) before said ESAs permeate through such pores.

[00160] The term "narrow" used in connection with a pore implies that the pore radius is significantly, typically at least 25%, smaller than the radius of the entity tested with regard to its ability to cross the pore. The necessary difference typically should be greater for the narrower pores. Using 25% limit is therefore quite suitable for >150 nm diameter whereas >100% difference requirement is more appropriate for the smaller systems, e.g., with <50 nm diameter. For diameters around 20 nm, aggregate diameter difference of at least 200% is often required.

[00161] The term "semipermeable" used in connection with a barrier implies that a solution can cross transbarrier openings whereas a suspension of non-adaptable aggregates (large enough for the above definition of "narrow" pores to apply) cannot. Conventional lipid vesicles (liposomes) made from any common phosphatidylcholine in the gel lamellar phase or else from any biological phosphatidylcholine/cholesterol 1/1 mol/mol mixture or else comparably large oil droplets, all having the specified relative diameter, are three examples for such non-adaptable aggregates.

[00162] The term "stable" means that the tested aggregates do not change their diameter spontaneously or under the transport related mechanical stress (*e.g.* during passage through a semipermeable barrier) unacceptably, which most often means only to a pharmaceutically acceptable degree. A 20-40% change is normally considered acceptable; the halving or doubling of aggregate diameter is borderline and a greater change in diameter is typically unacceptable. Alternatively and very conveniently, the change in aggregate diameter resulting from pore crossing under pressure is used to assess system stability; the same criteria are then applied as for "narrow" pores, *mutatis mutandis*. To obtain the correct value for aggregate diameter change, a correction for flux/vortex effects may be necessary. These procedures are described in greater detail in the publications of the applicant in Cevc *et. al.*, *Biochim. Biophys. Acta* 2002; 1564:21-30.

[00163] Non-destructing passage of ultradeformable, mixed lipid aggregates through narrow pores in a semi-permeable barrier is thus diagnostic of high aggregate adaptability. If pore radius is two times smaller than the average aggregate radius the aggregate must change its shape and surface-to-volume ratio at least 100% to pass without fragmentation through the barrier. An easy and reversible change in aggregate shape inevitably implies high aggregate deformability and requires large surface-to-volume ratio adaptation. A change in surface-to-volume ratio per se implies: a) high volume compressibility, *e.g.* in the case of compact droplets containing material other than, and immiscible with, the suspending fluid; b) high aggregate membrane permeability, *e.g.* in the case of vesicles that are free to exchange fluid between inner and outer vesicle volume.

4.8. CELL VIABILITY AND CELL PROLIFERATION ASSAYS

[00164] Many assays well-known in the art can be used to assess the proliferation and viability of bacterial cells or mycotic agents following exposure to the formulations provided herein. For example, cell proliferation can be assayed by measuring Bromodeoxyuridine (BrdU) incorporation, (3H) thymidine incorporation, by direct cell count, or by detecting changes in transcription, translation or activity of known genes such as proto-oncogenes (*e.g.*, *fos*, *myc*) or cell cycle markers (*Rb*, *cdc2*, *cyclin A*, *D1*, *D2*, *D3*, *E*, etc). The levels of such protein and mRNA and activity can be determined by any method well known in the art. For example, protein can be quantitated by known immunodiagnostic methods such as ELISA, Western blotting or immunoprecipitation using antibodies, including commercially available antibodies. mRNA can be quantitated using methods that are well known and routine in the

art, for example, using northern analysis, RNase protection, or polymerase chain reaction in connection with reverse transcription.

[00165] Cell viability can be assessed by using trypan-blue staining or other cell death or viability markers known in the art. In a specific embodiment, the level of cellular ATP is measured to determine cell viability. In specific embodiments, cell viability is measured in three-day and seven-day periods using an assay standard in the art, such as the CellTiter-Glo Assay Kit (Promega) which measures levels of intracellular ATP. A reduction in cellular ATP is indicative of a cytotoxic effect. In another specific embodiment, cell viability can be measured in the neutral red uptake assay. In other embodiments, visual observation for morphological changes may include enlargement, granularity, cells with ragged edges, a filmy appearance, rounding, detachment from the surface of the well, or other changes. These changes are given a designation of T (100% toxic), PVH (partially toxic-very heavy-80%), PH (partially toxic-heavy-60%), P (partially toxic-40%), Ps (partially toxic-slight-20%), or 0 (no toxicity-0%), conforming to the degree of cytotoxicity seen. A 50% cell inhibitory (cytotoxic) concentration (IC_{50}) is determined by regression analysis of these data.

[00166] The toxicity and/or efficacy of a formulation in accordance with the invention can be determined by standard pharmaceutical procedures in cell cultures or experimental animals, *e.g.*, for determining the LD_{50} (the dose lethal to 50% of the population) and the ED_{50} (the dose therapeutically effective in 50% of the population). The dose ratio between toxic and therapeutic effects is the therapeutic index and it can be expressed as the ratio LD_{50}/ED_{50} . A formulation identified in accordance with the invention that exhibits large therapeutic indices is preferred. While a formulation identified in accordance with the invention that exhibits toxic side effects may be used, care should be taken to design a delivery system that targets such agents to the site of affected tissue in order to minimize potential damage to uninfected cells and, thereby, reduce side effects.

[00167] The data obtained from the cell culture assays and animal studies can be used in formulating a range of dosage of a formulation identified in accordance with the invention for use in humans. The dosage of such agents lies preferably within a range of circulating concentrations that include the ED_{50} with little or no toxicity. The dosage may vary within this range depending upon the dosage form employed and the route of administration utilized. For any agent used in the method of the invention, the therapeutically effective dose can be estimated initially from cell culture assays. A dose may be formulated in animal models to achieve a circulating plasma concentration range that includes the IC_{50} (*i.e.*, the concentration

of the test formulation that achieves a half-maximal inhibition of symptoms) as determined in cell culture. Such information can be used to more accurately determine useful doses in humans. Levels in plasma may be measured, for example, by high-performance liquid chromatography

4.9. SPORE COUNT ASSAYS

[00168] Any assay well known in the art can be used to determine the spore count of microbial agents following exposure to the formulations provided herein. For example, the viable microbial spore count can be measured by colony counting, and then the total microbial spore count can be measured by direct microscopic counting. The ratio of viable to total microbial spore count yields the fraction of spores that remain viable within a given sample.

[00169] A procedure for colony counting to determine endospore concentration is, for example, comprised of the steps of (1) heat shocking a microbial sample to kill vegetative cells while microbial spores remain viable, (2) plating a known volume of the sample with a known dilution factor onto a growth medium, and (3) incubating the growth plates for 2 days. Finally, the resulting visible colonies can be counted and reported as colony forming units (CFU's). A procedure for direct microscopic counting is, for example, comprised of the steps of (1) placing a microbial sample on a slide with an indentation of a known volume, and (2) counting the spores in each the several squares and multiplying the average count by an appropriate factor to yield the number of total cells per milliliter in the original suspension.

4.10. METHODS OF ADMINISTRATION

4.10.1 PLANTS

[00170] The formulations provided herein can be delivered to a plant in order to reduce the proliferation or viability of a microbial agent that has infected said plant.

[00171] Any species of woody, ornamental or decorative, crop or cereal, fruit or vegetable plant, and algae (e.g., *Chlamydomonas reinhardtii*) may be used in the methods provided herein. Non-limiting examples of plants include plants from the genus *Arabidopsis* or the genus *Oryza*. Other examples include plants from the genres *Acorus*, *Aegilops*, *Allium*, *Amborella*, *Antirrhinum*, *Apium*, *Arachis*, *Beta*, *Betula*, *Brassica*, *Capsicum*, *Ceratopteris*, *Citrus*, *Cryptomeria*, *Cycas*, *Descurainia*, *Eschscholzia*, *Eucalyptus*, *Glycine*, *Gossypium*, *Hedyotis*, *Helianthus*, *Hordeum*, *Ipomoea*, *Lactuca*, *Linum*, *Liriodendron*, *Lotus*, *Lupinus*,

Lycopersicon, Medicago, Mesembryanthemum, Nicotiana, Nuphar, Pennisetum, Persea, Phaseolus, Physcomitrella, Picea, Pinus, Poncirus, Populus, Prunus, Robinia, Rosa, Saccharum, Schedonorus, Secale, Sesamum, Solanum, Sorghum, Stevia, Thellungiella, Theobroma, Triphysaria, Triticum, Vitis, Zea, or Zinnia.

[00172] In addition to a plant, the present invention provides any clone of such a plant, seed, selfed or hybrid progeny and descendants, and any part of any of these, such as cuttings, seed. The invention provides any plant propagule, that is any part which may be used in reproduction or propagation, sexual or asexual, including cuttings, seed and so on. Also encompassed by the invention is a plant which is a sexually or asexually propagated offspring, clone or descendant of such a plant, or any part or propagule of said plant, offspring, clone or descendant. Plant extracts and derivatives are also provided.

[00173] Plants included in the invention are any plants amenable to transformation techniques, including gymnosperms and angiosperms, both monocotyledons and dicotyledons.

[00174] Examples of monocotyledonous angiosperms include, but are not limited to, asparagus, field and sweet corn, barley, wheat, rice, sorghum, onion, pearl millet, rye and oats and other cereal grains.

[00175] Examples of dicotyledonous angiosperms include, but are not limited to tomato, tobacco, cotton, rapeseed, field beans, soybeans, peppers, lettuce, peas, alfalfa, clover, cole crops or Brassica oleracea (*e.g.*, cabbage, broccoli, cauliflower, brussel sprouts), radish, carrot, beets, eggplant, spinach, cucumber, squash, melons, cantaloupe, sunflowers and various ornamentals.

[00176] Examples of woody species include poplar, pine, sequoia, cedar, oak, *etc.*

[00177] Still other examples of plants include, but are not limited to, wheat, cauliflower, tomato, tobacco, corn, petunia, trees, *etc.*

[00178] In certain embodiments, plants of the present invention are crop plants (for example, cereals and pulses, maize, wheat, potatoes, tapioca, rice, sorghum, millet, cassava, barley, pea, and other root, tuber, or seed crops. Exemplary cereal crops used in the compositions and methods of the invention include, but are not limited to, any species of grass, or grain plant (*e.g.*, barley, corn, oats, rice, wild rice, rye, wheat, millet, sorghum, triticale, *etc.*), non-grass plants (*e.g.*, buckwheat flax, legumes or soybeans, *etc.*). Grain plants that provide seeds of interest include oil-seed plants and leguminous plants. Other seeds of interest include grain seeds, such as corn, wheat, barley, rice, sorghum, rye, *etc.* Oil

seed plants include cotton, soybean, safflower, sunflower, Brassica, maize, alfalfa, palm, coconut, *etc.* Other important seed crops are oil-seed rape, sugar beet, maize, sunflower, soybean, and sorghum. Leguminous plants include beans and peas. Beans include guar, locust bean, fenugreek, soybean, garden beans, cowpea, mungbean, lima bean, fava bean, lentils, chickpea, *etc.*

[00179] Horticultural plants to which the present invention may be applied may include lettuce, endive, and vegetable brassicas including cabbage, broccoli, and cauliflower, and carnations and geraniums. The present invention may also be applied to tobacco, cucurbits, carrot, strawberry, sunflower, tomato, pepper, chrysanthemum, poplar, eucalyptus, and pine.

[00180] The present invention may be used for transformation of other plant species, including, but not limited to, corn (*Zea mays*), canola (*Brassica napus*, *Brassica rapa ssp.*), alfalfa (*Medicago sativa*), rice (*Oryza sativa*), rye (*Secale cereale*), sorghum (*Sorghum bicolor*, *Sorghum vulgare*), sunflower (*Helianthus annuus*), wheat (*Triticum aestivum*), soybean (*Glycine max*), tobacco (*Nicotiana tabacum*, *Nicotiana benthamiana*), potato (*Solanum tuberosum*), peanuts (*Arachis hypogaea*), cotton (*Gossypium hirsutum*), sweet potato (*Ipomoea batatas*), cassava (*Manihot esculenta*), coffee (*Coffea spp.*), coconut (*Cocos nucifera*), pineapple (*Ananas comosus*), citrus trees (*Citrus spp.*), cocoa (*Theobroma cacao*), tea (*Camellia sinensis*), banana (*Musa spp.*), avocado (*Persea americana*), fig (*Ficus casica*), guava (*Psidium guajava*), mango (*Mangifera indica*), olive (*Olea europaea*), papaya (*Carica papaya*), cashew (*Anacardium occidentale*), macadamia (*Macadamia integrifolia*), almond (*Prunus amygdalus*), sugar beets (*Beta vulgaris*), oats, barley, *Arabidopsis spp.*, vegetables, ornamentals, and conifers.

4.10.1.1 Plant Transformation/Transfection Methods

[00181] Any method or delivery system may be used for the delivery and/or transfection of the formulations provided herein to plants. The formulations may be delivered to a plant either alone, or in combination with other agents.

[00182] Transfection may be accomplished by a wide variety of means, as is known to those of ordinary skill in the art. Such methods include, but are not limited to, Agrobacterium-mediated transformation (*e.g.*, Komari *et al.*, 1998, Curr. Opin. Plant Biol., 1:161), particle bombardment mediated transformation (*e.g.*, Finer *et al.*, 1999, Curr. Top. Microbiol. Immunol., 240:59), protoplast electroporation (*e.g.*, Bates, 1999, Methods Mol. Biol., 111:359), viral infection (*e.g.*, Porta and Lomonossoff, 1996, Mol. Biotechnol. 5:209), microinjection, and liposome injection. Other exemplary delivery systems that can be used to

facilitate uptake by a cell of a formulation include calcium phosphate and other chemical mediators of intracellular transport, and microinjection compositions. Alternative methods may involve, for example, the use of electroporation, or chemicals that increase free (or “naked”) DNA uptake, transformation using viruses or pollen and the use of microprojection. Standard molecular biology techniques are common in the art (e.g., Sambrook *et al.*, 1989, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2nd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York).

[00183] The transformation of plants in accordance with the invention may be carried out in essentially any of the various ways known to those skilled in the art of plant molecular biology. (See, for example, Methods of Enzymology, Vol. 153, 1987, Wu and Grossman, Eds., Academic Press, incorporated herein by reference).

[00184] *Agrobacterium* transformation is widely used by those skilled in the art to transform dicotyledonous species. Recently, there has been substantial progress towards the routine production of stable, fertile transgenic plants in almost all economically relevant monocot plants (Toriyama *et al.*, 1988, Bio/Technology 6:1072-1074; Zhang *et al.*, 1988, Plant Cell Rep. 7:379-384; Zhang *et al.*, 1988, Theor. Appl. Genet. 76:835-840; Shimamoto *et al.*, 1989, Nature 338:274-276; Datta *et al.*, 1990, Bio/Technology 8: 736-740; Christou *et al.*, 1991, Bio/Technology 9:957-962; Peng *et al.*, 1991, International Rice Research Institute, Manila, Philippines, pp. 563-574; Cao *et al.*, 1992, Plant Cell Rep. 11:585-591; Li *et al.*, 1993, Plant Cell Rep. 12:250-255; Rathore *et al.*, 1993, Plant Mol. Biol. 21:871-884; Fromm *et al.*, 1990, Bio/Technology 8:833-839; Tomes *et al.*, 1995, “Direct DNA Transfer into Intact Plant Cells via Microprojectile Bombardment,” in Plant Cell, Tissue, and Organ Culture: Fundamental Methods, ed. Gamborg and Phillips (Springer-Verlag, Berlin); D’Halluin *et al.*, 1992, Plant Cell 4:1495-1505; Walters *et al.*, 1992, Plant Mol. Biol. 18:189-200; Koziel *et al.*, 1993, Biotechnology 11: 194-200; Vasil, I. K., 1994, Plant Mol. Biol. 25:925-937; Weeks *et al.*, 1993, Plant Physiol. 102:1077-1084; Somers *et al.*, 1992, Bio/Technology 10: 1589-1594; WO 92/14828). In particular, *Agrobacterium* mediated transformation is now emerging also as an highly efficient transformation method in monocots (Hiei *et al.*, 1994, The Plant Journal 6:271-282). See also, Shimamoto, K., 1994, Current Opinion in Biotechnology 5:158-162; Vasil *et al.*, 1992, Bio/Technology 10:667-674; Vain *et al.*, 1995, Biotechnology Advances 13(4):653-671; Vasil *et al.*, 1996, Nature Biotechnology 14:702).

[00185] The particular choice of a transformation technology will be determined by its efficiency to transform certain plant species as well as the experience and preference of the person practicing the invention with a particular methodology of choice. It will be apparent to the skilled person that the particular choice of a transformation system to introduce the formulations provided herein into plant cells is not essential to or a limitation of the invention, nor is the choice of technique for plant regeneration.

4.10.2 HUMAN AND ANIMAL SUBJECTS

[00186] The formulations provided herein can be delivered to an animal in order to reduce the proliferation or viability of a microbial agent that has infected said animal. Any animal can be used in the methods described herein, including but not limited to, birds, reptiles, and mammals, such as a mammal including a non-primate (*e.g.*, a camel, donkey, zebra, cow, pig, horse, goat, sheep, cat, dog, rat, and mouse) and a primate (*e.g.*, a monkey, chimpanzee, and a human). In a specific embodiment, the animal is a human.

[00187] Provided herein are methods of administering a pharmaceutical composition comprising an antimicrobial provided herein, a lipid, and a surfactant. The formulations may be administered topically, including mucosal delivery. Mucosal delivery includes pulmonary, oropharyngeal, genitourinary, ocular, and nasal delivery.

[00188] Pulmonary administration can be employed, *e.g.*, by use of an inhaler or nebulizer, and formulation with an aerosolizing agent, or via perfusion in a fluorocarbon or synthetic pulmonary surfactant. In certain embodiments, the formulations provided herein can be formulated as a suppository, with traditional binders and carriers such as triglycerides.

[00189] In one embodiment, the formulations provided therein are lyophilized to allow for pulmonary delivery. In one embodiment, the formulations provided herein are lyophilized by mixing the formulation with a diluent to form a liquid composition and then lyophilizing the liquid composition to form a lyophilate. The formulations may be lyophilized by any method known in the art for lyophilizing a liquid.

[00190] A formulation is preferably administered as a component of a composition that optionally comprises a pharmaceutically acceptable carrier, excipient or diluent.

4.10.2.1 DOSAGE AND FREQUENCY OF ADMINISTRATION

[00191] The amount of a formulation that will be effective in inhibiting the proliferation or viability of a microbial agent that has infected a human or animal can be determined by

standard clinical techniques. *In vitro* or *in vivo* assays may optionally be employed to help identify optimal dosage ranges. The precise dose to be employed will also depend, *e.g.*, on the route of administration, the type of microbial infection, type of microbial disease, and the seriousness of the microbial infection, and should be decided according to the judgment of the practitioner and each patient's or subject's circumstances.

[00192] In some embodiments, the formulations provided herein comprise from about 1 to about 20 mg of the antimicrobial. For instance, the formulations can comprise about 1, about 2, about 3, about 4, about 5, about 6, about 7, about 8, about 9, about 10, about 11, about 12, about 13, about 14, about 15, about 16, about 17, about 18, about 19, or about 20 mg of the antimicrobial.

[00193] In some embodiments, the formulations provided herein comprise from about 1 to about 500 μg of the antimicrobial. For instance, the formulations can comprise about 1, about 25, about 50, about 75, about 100, about 125, about 150, about 175, about 200, about 225, about 250, about 275, about 300, about 325, about 350, about 375, about 400, about 425, about 450, about 475, or about 500 μg of the antimicrobial.

[00194] Exemplary doses of a formulation include milligram (mg) or microgram (μg) amounts per kilogram (Kg) of subject or sample weight per day (*e.g.*, from about 1 μg per Kg to about 500 mg per Kg per day, from about 5 μg per Kg to about 100 mg per Kg per day, or from about 10 μg per Kg to about 100 mg per Kg per day. In specific embodiments, a daily dose is at least 0.1 mg, 0.5 mg, 1.0 mg, 2.0 mg, 5.0 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 250 mg, 500 mg, 750 mg, or at least 1 g. In another embodiment, the dosage is a unit dose of about 0.1 mg, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg, 750 mg, 800 mg or more. In another embodiment, the dosage is a unit dose that ranges from about 0.1 mg to about 1000 mg, 1 mg to about 1000 mg, 5 mg to about 1000 mg, about 10 mg to about 500 mg, about 150 mg to about 500 mg, about 150 mg to about 1000 mg, 250 mg to about 1000 mg, about 300 mg to about 1000 mg, or about 500 mg to about 1000 mg. In one embodiment, a subject is administered one or more doses of an effective amount of a formulation or a pharmaceutical composition thereof, wherein the effective amount is not the same for each dose.

[00195] Standard antimicrobial regimens have often been largely designed to administer the highest dose of antimicrobial agent without undue toxicity, *i.e.*, often referred to as the "maximum tolerated dose" (MTD) or "no observed adverse effect level" (NOAEL). In

specific embodiments, one or more antimicrobial formulations are delivered to a subject (preferably, a human subject) at a dosage lower than the MTD of an unformulated antimicrobial agent or the no observed adverse effect level NOAEL of an unformulated antimicrobial agent. In specific embodiments, one or more antimicrobial formulations are delivered to a subject (preferably, a human subject) at a dosage lower than the human equivalent dose ("HED") of the NOAEL of an unformulated antimicrobial agent. In certain embodiments, one or more antimicrobial formulations are delivered to a subject in need thereof at a 5% to 40%, preferably a 25% to 75% and more preferably a 25% to 99% lower dosage than the MTD of an unformulated antimicrobial agent or the NOAEL of the unformulated antimicrobial agent. In certain embodiments, one or more antimicrobial formulations are delivered to a subject in need thereof at a 5% to 40%, preferably a 25% to 75% and more preferably a 25% to 99% lower dosage than the MTD of an unformulated antimicrobial agent or HED of the NOAEL of an unformulated antimicrobial agent.

[00196] The MTDs of most of the antimicrobial agents described herein are well-known and are typically based on the results of Phase I dose escalation trials. In specific embodiments, the dose used for an antimicrobial formulation of the invention is at least 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% or 90% less than the MTD of an unformulated antimicrobial agent. In other specific embodiments, the dose used for and antimicrobial formulation of the invention is at least 1.5-, 1.8-, 2-, 3-, 4-, 5-, 10-, 25-, or 100-fold less than the MTD of an unformulated antimicrobial agent.

[00197] In specific embodiments, the dose used for an antimicrobial formulation of the invention is at least 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% or 90% less than the NOAEL for of an unformulated antimicrobial agent. In other specific embodiments, the dose used for and antimicrobial formulation of the invention is at least 1.5-, 1.8-, 2-, 3-, 4-, 5-, 10-, 25-, or 100-fold less than the NOAEL of an unformulated antimicrobial agent.

[00198] The NOAEL, as determined in animal studies, is often used determining the maximum recommended starting dose for human clinical trials. The NOAELs can be extrapolated to determine human equivalent dosages (HEDs). Typically, such extrapolations between species are conducted based on the doses that are normalized to body surface area (*i.e.*, mg/m²). In specific embodiments, the NOAELs are determined in either mice, hamsters, rats, ferrets, guinea pigs, rabbits, dogs, primates, primates (monkeys, marmosets, squirrel monkeys, baboons), micropigs and minipigs. For a discussion on the use of NOAELs and their extrapolation to determine human equivalent doses, *see Guidance for*

Industry Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers, U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Pharmacology and Toxicology, July 2005. Accordingly, in certain embodiments, the regimen comprises administering a therapy at a dose less than the HED. For instance, the invention provides a method of preventing recurrence of cancer in a subject in remission, the method comprising administering to a subject in need thereof a prophylactically effective regimen, the regimen comprising administering one or more therapies to the subject at dose less than the HED.

[00199] In certain embodiments of the methods, the administration of formulations provided herein results in a mean serum concentration of the antimicrobial in the human subject of less than 10 ng/mL, 5 ng/mL, 4 ng/mL, 3 ng/mL, 2 ng/mL, 1 ng/mL, 0.5 ng/mL, or 0.2 ng/mL. In some embodiments of the methods, the formulation comprises about 1 to about 5 mg of an antimicrobial provided herein. In a specific embodiment of the method, the pharmaceutical composition comprises 3 mg of an antimicrobial provided herein.

[00200] In one embodiment, the formulations described herein are administered in multiple doses. When administered in multiple doses, the formulations are administered with a frequency and in an amount sufficient to treat the condition. In one embodiment, the frequency of administration ranges from once a day up to about once every eight weeks. For example, the formulations can be administered once a week, once every two weeks, once every three weeks or once every four weeks. In another embodiment, the frequency of administration ranges from about once a week up to about once every six weeks. In another embodiment, the frequency of administration ranges from about once every two weeks up to about once every four weeks. In certain embodiments, the daily, weekly, or multi-weekly administration may be continued for several cycles as determined by the physician and the nature of the cancer. In certain embodiments, the number of cycles may be about 1, 2, 5, 8, 10, 15, 20, 25 or 30.

[00201] The formulation can be administered, for example, once or twice daily. In certain embodiments, the composition may also be administered, once every two days, once daily, three times a day or four times a day. In certain embodiments, the formulation is administered for at least three weeks. In other embodiments, the formulation is administered for 1 to 48 weeks, 1 to 36 weeks or 1 to 24 weeks, 1 to 12 weeks or 1 to 6 weeks.

[00202] In certain embodiments of the methods, the formulation may also be administered, once every two days, daily, three times a day or four times a day. In specific embodiments, the formulation is administered for 1 to 48 weeks, 1 to 36 weeks, 1 to 24 weeks, 1 to 12 weeks or 1 to 6 weeks.

[00203] In one embodiment, the fungal infection being treated is not onchymycosis.

[00204] In some embodiments of the methods described herein, topical formulation is administered for a period longer than 12 weeks. For instance, in some embodiments, the formulation is administered for at least 24 weeks, for at least 36 weeks, or for at least 48 weeks.

[00205] In some embodiments of the methods, a cyclical treatment regimen is employed. Such regimens employ treatment cycles involving the administration of the formulation for a period of time, followed by a period wherein no formulation is administered, and, if necessary, repeating this sequence, *i.e.*, the cycle. Treatment cycles can include, for example, administering, the topical formulation consecutively for a period up to 48 weeks (*e.g.*, 12 weeks), *e.g.*, using once or twice daily administration, followed a period of time wherein no formulation is administered, followed by another period where the formulation is again administered consecutively for another 12 weeks.

4.12 SCREENING ASSAYS

[00206] Provided herein are screening assays to identify compounds that can inhibit the proliferation, viability, or sporulation of a microbial agent. The test compounds used in the screening methods provided herein include any compound that can inhibit the proliferation, viability, or sporulation of a microbial agent, including a mycotic agent, a bacterial agent, or a mycoplasma.

[00207] In particular, the present invention includes methods of screening compounds for antifungal activity comprising contacting a mycotic agent with an effective amount of a compound, wherein said compound is formulated with a lipid and a surfactant, and detecting a reduction in the proliferation, viability or sporulation of said mycotic agent, wherein said compound is adsorbed by the phospholipid membranes of the Spitzenkorper or Polarsome regions of the hypha of said mycotic agent. The present invention also includes methods of screening compounds for antibacterial activity comprising contacting a bacterial agent with an effective amount of a compound, wherein said compound is formulated with a lipid and a surfactant, and detecting a reduction in the proliferation, viability or sporulation of said

bacterial agent, wherein said compound is adsorbed by the phospholipid membranes of the bacterial agent. The present invention also includes methods of screening compounds for antimycoplasma activity comprising contacting a mycoplasma with an effective amount of a compound, wherein said compound is formulated with a lipid and a surfactant, and detecting a reduction in the proliferation, viability or sporulation of said bacterial agent, wherein said compound is adsorbed by the phospholipid membranes of the mycoplasma.

4.13 KITS

[00208] The disclosure further includes a pharmaceutical pack or kit comprising one or more containers filled with a formulation provided herein for the treatment or prevention of a fungal or bacterial infection in a human subject. The disclosure provides kits that can be used in the above-described methods.

[00209] In one embodiment, a kit comprises one or more containers comprising an antimicrobial formulation provided herein. The kit may further comprise instructions for administering the antimicrobial formulations provided herein for the treating or preventing skin and/or nail infections, as well as side effects and dosage information. Optionally associated with such container(s) can be a notice in the form prescribed by a governmental agency regulating the manufacture, use or sale for human administration.

6. EXAMPLES

6.1 Example 1: Evaluation of the Morphological Effects of Antifungal Preparations on Dermatophyte Hyphae *in vitro*.

[00210] The morphological changes to dermatophyte hyphae following exposure to an antifungal formulation of the invention, specifically a terbinafine formulation, compared to terbinafine hydrochloride solution *in vitro* were evaluated.

[00211] *Trichophyton rubrum* MYA4498, one of the quality control isolates approved by the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) for dermatophyte susceptibility testing, was used as a test isolate throughout testing. (See, Ghannoum *et al.*, 2004, J Clin Microbiol. 42(7): 2977-2979; Ghannoum *et al.*, J Clin Microbiol. 44: 353-4356). Inoculum containing 3×10^3 conidia/ml of *T. rubrum* was prepared in RPMI-1640 buffered with MOPS (Hardy Diagnostics, Santa Maria, CA), added to the wells of microtiter plates (100 ul aliquots) and incubated at 35° C for 2-3 days until good hyphal growth was achieved.

Specific concentrations of 1mg/ml, 3 mg/ml, and 15 mg/ml of terbinafine alone were prepared in RPMI-1640. The terbinafine hydrochloride (1mg/ml, 3 mg/ml, and 15 mg/ml) and 15 mg/ml of a terbinafine formulation of the invention was added to the wells of the microtiter plates (100 ul aliquots) and re-incubated. Twenty plates for each drug were set up to ensure adequate sample for examination over several weeks; RPMI was added as needed to maintain the volume of each well at 200 ul.

[00212] At pre-determined intervals (24, 48, 72, and 96 hours and once weekly thereafter for a total of 12 weeks), a loopful of hyphal growth from the bottom of each well was removed to a glass microscope slide containing a drop of calcofluor white stain (fluorescent KOH) and covered with a cover slip. Slides were examined microscopically under both white light and UV light. Images from a representative field visualized under each light source were be recorded.

[00213] Samples showing significant differences in morphology between exposure of a terbinafine formulation vs. terbinafine alone were further examined under Scanning Electron Microscopy (SEM). Preparation of samples for SEM were performed following previously established methodology (see, Chandra *et al.*, 2001. J. Dent. Res. 80:903-908).

6.1.1. Results

[00214] As indicated by Tables 9 and 10, for 24, 48, 72 and 96 hours there were no morphological changes observed in the samples incubated with the growth control, 1 µg/mL of terbinafine hydrochloride, or 3 mg/mL of terbinafine hydrochloride. There were morphological changes observed at every time point (24, 48, 72, and 96 hours) for the hyphae exposed to a terbinafine formulation of the invention. In particular, a faster occurrence of vacuole formation was observed in the samples incubated with the terbinafine formulation as opposed to terbinafine hydrochloride, which is indicative of intracellular destruction.

[00215] As indicated by Table 11, after one week of drug exposure, terbinafine 3 mg/ml, and terbinafine 15 mg/ml showed no presence of vacuoles within the hyphae, while terbinafine 1 µg/ml and the terbinafine formulation both had vacuoles within the hyphae. At two weeks all of the tested drugs and concentrations had the appearance of vacuoles within the hyphae.

Table 9:

Time	24 hour Change in morphology If yes, description of change	48 hour Change in morphology If yes, description of change
------	--	--

Growth Control	no	no
Terbinafine 1µg/mL	no	no
Terbinafine 3mg/mL	no	no
Terbinafine 15mg/mL	no	no
Terbinafine formulation	Yes: hyphae under white light appear to have vacuoles	Yes: hyphae under white light appear to have vacuoles

Table 10:

Time	72 hour Change in morphology If yes, description of change	96 hour Change in morphology If yes, description of change
Growth Control	no	no
Terbinafine 1µg/mL	no	no
Terbinafine 3mg/mL	no	no
Terbinafine 15mg/mL	no	no
Terbinafine formulation	Yes: hyphae under white light appear to have vacuoles	Yes: hyphac under white light appear to have vacuoles

Table 11:

Time	Week 1 Change in morphology If yes, description of change	Week 2 Change in morphology If yes, description of change
Growth Control	no	no
Terbinafine 1µg/mL	Yes: hyphac under white light appear to have vacuoles	Yes: hyphae under white light appear to have vacuoles
Terbinafine 3mg/mL	no	Yes: hyphae under white light appear to have vacuoles
Terbinafine 15mg/mL	no	no
Terbinafine formulation	Yes: hyphae under white light appear to have vacuoles	Yes: hyphac under white light appear to have vacuoles

6.2 Example 2: Determination of Minimum Inhibitory and Fungicidal Concentration

[00216] Antifungal activity of the antifungal formulations of the invention against dermatophytes, as compared to terbinafine hydrochloride alone, is determined in various dermatophytes known to cause onychomycosis, including *Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes*, and *Epidermophyton floccosum*. Antifungal activity of the antifungal formulations of the invention as compared to terbinafine hydrochloride alone, was determined in various pathogenic fungi, including *Aspergillus flavus* and *Aspergillus fumigatus*. Antifungal activity of the antifungal formulations of the invention was measured by the minimum inhibitory concentration (MIC). Antifungal activity can also be measured by minimum fungicidal concentration (MFC).

[00217] Several strains of *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, and *Candida albicans* were tested. *Trichophyton rubrum* MYA4498 and *T. mentagrophytes* MYA4439, the QC isolates approved by the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) for dermatophyte susceptibility testing, can also be tested.

[00218] MIC testing was performed according to the CLSI M38A2 standard for the susceptibility testing of dermatophytes developed at the Center for Medical Mycology (See, Ghannoum *et al.*, 2004, J Clin Microbiol. 42(7): 2977-2979; CLSI. *Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Filamentous Fungi; Approved Standard-Second Edition*. CLSI document M38-A2 [ISBN 1-56238-668-9]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2008). Briefly, RPMI was the test medium, incubation temperature and time was 35° C and 24 hours or 48 hours, respectively, and the inoculum size was $1 - 3 \times 10^3$ conidia/ml. The MIC endpoint was 100% inhibition as compared to the growth control.

[00219] MFC determinations are performed according to the modifications previously described (Canton *et al.*, 2003. Diagn Microbiol Infect Dis. 45:203-6; Ghannoum and Isham, 2007. Infectious Diseases in Clinical Practice.15(4):250-253). Specifically, the total contents of each clear well from the MIC assay can be subcultured onto potato dextrose agar. To avoid antifungal carryover, the aliquots are allowed to soak into the agar and then were streaked for isolation once dry, thus removing the cells from the drug source. Fungicidal activity is defined as a $\geq 99.9\%$ reduction in the number of colony forming units (CFU)/ml from the starting inoculum count. Fungistatic activity is defined as $< 99.9\%$ reduction.

[00220] The MIC range, MIC₁₀₀ (defined as the minimum concentration required to inhibit 100% of the isolates tested), for the antifungal preparations of the invention and comparators was computed. The MFC range, MFC₅₀, MFC₉₀, and MFC₁₀₀ for the antifungal preparations of the invention and comparators can also be computed.

[00221] The lowest concentration ($\mu\text{g/mL}$) of a terbinafine formulation of the invention as compared to terbinafine hydrochloride alone that is required to inhibit 100% growth of various isolates of *Aspergillus flavus* and *Aspergillus fumigatus* (MIC₁₀₀) in 24 hours and 48 hours was determined (see Table 12 and Table 13). In this example, the terbinafine formulation of the invention comprises terbinafine formulated with a phospholipid and a surfactant.

TABLE 12: MIC₁₀₀ of Terbinafine Formulation and Terbinafine Hydrochloride in 24 hours

Strain MRL No.	Organism	Terbinafine formulation of the invention MIC ₁₀₀ ($\mu\text{g/mL}$) in 24 hours	Terbinafine hydrochloride MIC ₁₀₀ ($\mu\text{g/mL}$) in 24 hours
17840	<i>A. flavus</i>	0.00003	0.002
17842	<i>A. flavus</i>	0.002	0.002
18736	<i>A. flavus</i>	0.008	0.00006
18744	<i>A. flavus</i>	0.015	0.008
18743	<i>A. flavus</i>	0.015	0.008
2456	<i>A. fumigatus</i>	0.0012	0.25
2471	<i>A. fumigatus</i>	0.06	0.25
2574	<i>A. fumigatus</i>	0.06	0.5
16627	<i>A. fumigatus</i>	0.25	0.5
16629	<i>A. fumigatus</i>	0.25	0.5

TABLE 13: MIC₁₀₀ of Terbinafine Formulation and Terbinafine Hydrochloride in 48 hours

Strain MRL No.	Organism	Terbinafine formulation of the invention MIC ₁₀₀ (µg/mL) in 48 hours	Terbinafine hydrochloride MIC ₁₀₀ (µg/mL) in 48 hours
17840	<i>A. flavus</i>	0.002	0.004
17842	<i>A. flavus</i>	0.015	0.002
18736	<i>A. flavus</i>	0.015	0.002
18744	<i>A. flavus</i>	0.03	0.002
18743	<i>A. flavus</i>	0.03	0.015
2456	<i>A. fumigatus</i>	0.5	234
2471	<i>A. fumigatus</i>	1	234
2574	<i>A. fumigatus</i>	1	234
16627	<i>A. fumigatus</i>	15	234
16629	<i>A. fumigatus</i>	15	234

[00222] As depicted in Tables 12 and 13, a lower concentration of terbinafine is generally able to inhibit 100% growth of various isolates of *Aspergillus flavus* and *Aspergillus fumigatus* at 24 and 48 hours when terbinafine is in formulation than the concentration required when terbinafine is not in formulation. These results indicate that the efficacy of action of terbinafine is significantly enhanced by formulation of terbinafine with a phospholipid and a surfactant.

[00223] Similarly, the lowest concentration (µg/mL) of a fluconazole formulation of the invention was compared to flucanazole alone that is required to inhibit 100% growth of various isolates of *Candida albicans* (MIC₁₀₀) was determined (see Table 14). In this example, the fluconazole formulation of the invention comprises fluconazole formulated with a phospholipid and a surfactant.

TABLE 14: MIC₁₀₀ of Flucanazole Formulation and Flucanazole

Strain MRL No.	Organism	Flucanazole formulation of the invention	Flucanazole MIC ₁₀₀ (µg/mL)
----------------	----------	--	--

		MIC ₁₀₀ (µg/mL)	
648	<i>C. albicans</i>	0.6	>64
9650	<i>C. albicans</i>	0.3	>128
9698	<i>C. albicans</i>	1.25	32
14461	<i>C. albicans</i>	0.08	0.25
14465	<i>C. albicans</i>	0.16	0.25

[00224] As depicted in Table 14, a lower concentration of fluconazole is generally able to inhibit 100% growth of various isolates of *Candida albicans* when fluconazole is in formulation than the concentration required when fluconazole is not in formulation. These results indicate that the efficacy of action of fluconazole is significantly enhanced by formulating fluconazole with a phospholipid and a surfactant.

[00225] The lowest concentration (µg/mL) of either a terbinafine formulation of the invention or voriconazole, when used in combination, that is required to inhibit 100% of various isolates of *Aspergillus flavus* and *Aspergillus fumigatus* (MIC₁₀₀) was determined (see Table 15). In this example, the terbinafine formulation of the invention comprises terbinafine formulated with a phospholipid and a surfactant.

TABLE 15: MIC₁₀₀ of Viroconazol, Terbinafine Formulation, and Combination of Voriconazole and Terbinafine Formulation

Strain MRL NO.	Organism	Voriconazole Individual	Terbinafine formulation	Voriconazole Combination	Terbinafine formulation Combination	FICI
2456	<i>A. fumigatus</i>	0.12	0.5	0.06	0.12	0.74
2471	<i>A. fumigatus</i>	0.25	0.5	0.06	0.12	0.48
2574	<i>A. fumigatus</i>	0.25	0.5	0.06	0.12	0.48
16627	<i>A. fumigatus</i>	0.5	16	0.03	4	0.31
16629	<i>A.</i>	0.12	1	0.03	0.5	0.75

	<i>fumigatus</i>					
17842	<i>A. flavus</i>	0.25	0.016	0.12	0.001	0.54
18736	<i>A. flavus</i>	0.5	0.016	0.12	0.004	0.49
18743	<i>A. flavus</i>	0.5	0.03	0.12	0.016	0.77
18744	<i>A. flavus</i>	0.8	0.03	0.03	0.016	0.59

[00226] Depicted in Table 15, the Fractional Inhibitory Coefficient Index (FICI) measures the degree of interaction between the two antifungal agents. A FICI value of greater than 4 indicates an antagonistic interaction; a FICI value of between 0.5 and 4 indicates no interaction; and a FICI value of less than 0.5 indicates a synergistic interaction. As depicted in Table 15, a lower concentration of either voriconazole or terbinafine formulation is generally able to inhibit 100% growth of various isolates of *Aspergillus fumigatus* and *Aspergillus flavus* when both antifungal agents are used in combination than the concentration required to inhibit 100% growth of various isolates of *Aspergillus fumigatus* and *Aspergillus flavus* when either voriconazole or terbinafine formulation is used individually. That is, terbinafine formulation in combination with voriconazole exhibited a synergistic effect in three out of five *A. fumigatus* strains and one out of four *A. flavus* strains, while exhibiting no antagonistic interactions. These results indicate that a combination of one or more antifungal agents elicit their effects synergistically to reduce the proliferation or viability of a mycotic agent.

6.3 Example 3: Antimicrobial Formulations

[00227] Antimicrobial formulations for topical application may be prepared by the following procedure:

1. Organic phase production, which contains all lipophilic excipients

The organic phase is produced by weighing the lipid, the surfactant, an antimicrobial, and any additional lipophilic excipients into suitable containers followed by mixing these components into an optically isotropic phase which appears as a clear solution, wherein the antimicrobial is an antifungal selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof. During mixing, the organic phase will be heated up to a temperature of about 5 to about 60 °C.

2. Aqueous phase production

The aqueous phase is prepared by weighing the non-lipophilic components and water, which serves as solvent, into suitable containers and then mixing these components into a clear solution. During mixing, the temperature will be elevated to about 5 to about 60 °C

3. Production of a concentrated intermediate by combination of both phases

The isotropic organic phase and the clear aqueous phase are combined under stirring in a suitable vessel. Before and during the combination the temperature of both phases must be kept between about 5 to about 60 °C or between about 35 and about 45 °C. The resulting intermediate is homogenised mechanically at a temperature of about 5 to about 60 °C, *e.g.*, about 40 °C. Before starting homogenisation, the pressure in the production vessel is lowered to – 0.08 MPa. The desired average carrier size is typically reached after 10 minutes of homogenisation.

Three process parameters must be controlled carefully during the production of the concentrated intermediate: temperature, homogeniser circulation velocity, and overall processing time.

4. Production of the final bulk product by mixing the concentrated intermediate with dilution buffer.

The concentrated intermediate is diluted with the dilution buffer to the intended final concentration. The mixture is carefully stirred in the mixing vessel at 20 °C to homogeneity.

[00228] Table 16 describes the amount of surfactant, lipid, and the antimicrobial in some antifungal formulations provided herein. The amount of the antimicrobial, lipid, lipid, and surfactant combined is described in terms of the percent total in the formulation.

TABLE 16: Examples of Antimicrobial Formulations

Table 16A: This table lists the relative amounts of each of the components of Exemplary Antimicrobial Formulations

	Antimicrobial (1 – 50mg/g)	Lipid mg/g (1 to 10% by wt.)	Surfactant mg/g (1 to 10% by wt.)	Buffer (pH 4- 7.5)	Antimicrobials (0-10 mg/g)	Antioxidants (0-10mg/g)	Emollient (0- 50 mg/g)	Other (0-50mg/g)	Chelator (0- 25mg/g)	
1	10	47.944	42.056	4	5.250	0.700	30.000	30.000		3.000
2	15	53.750	31.250	4	5.250	0.700	30.000	15.000		3.000
3	30	90.561	79.439	4	5.250	0.700	30.000	30.000		3.000
4	10	47.944	42.056	5	5.250	0.700	30.000	30.000		3.000
5	5	50.607	44.393	5	5.250	0.700	0.000	10.000		3.000
6	30	90.561	79.439	5	5.250	0.700	30.000	30.000		3.000
7	7.5	49.276	43.224	6.5	5.250	0.700	30.000	30.000		3.000
8	15	53.750	31.250	6.5	5.250	0.200	30.000	0.000		3.000
9	30	90.561	79.439	6.5	5.250	0.200	30.000	20.000		3.000
10	10	41.351	48.649	4	5.250	0.200	30.000	30.000		3.000
11	15	47.882	37.118	4	5.250	0.200	0.000	30.000		3.000
12	30	95.764	74.236	4	5.250	0.200	30.000	30.000		3.000
13	10	65.676	24.324	5	5.250	0.200	0.000	25.000		3.000
14	15	62.027	22.973	5	5.250	0.200	0.000	30.000		3.000
15	30	124.054	45.946	5	5.250	0.200	15.000	30.000		3.000
16	5	62.687	32.313	6.5	5.250	0.200	15.000	0.000		3.000
17	15	41.853	43.147	6.5	5.250	0.200	30.000	30.000		3.000
18	30	95.764	74.236	6.5	5.250	0.200	0.000	30.000		3.000
19	15	47.882	37.118	6.5	5.250	0.200	0.000	0.000		3.000
20	10	45.000	45.000	6.5	5.250	0.200	0.000	0.000		3.000
21	10	31.935	58.065	5	5.250	0.200	30.000	15.000		3.000
22	15	42.500	42.500	6.5	5.250	0.200	30.000	0.000		3.000
23	10	38.276	51.724	4	5.250	0.200	0.000	30.000		3.000
24	15	42.500	42.500	4	5.250	0.200	0.000	15.000		3.000
25	30	85.000	85.000	4	5.250	0.200	30.000	30.000		3.000
26	10	38.276	51.724	5	5.250	0.200	30.000	0.000		3.000
27	15	36.429	48.571	5	5.250	0.200	30.000	30.000		3.000
28	30	72.299	97.701	5	5.250	0.200	30.000	15.000		3.000

29	7.5	46.250	46.250	6.5	5.250	0.700	0.000	20.000	3.000
30	15	38.804	46.196	6.5	5.250	0.700	15.000	30.000	3.000
31	30	36.667	33.333	6.5	5.250	0.700	30.000	10.000	3.000
32	10	66.667	23.333	4	5.250	0.200	0.000	0.000	3.000
33	12.5	45.833	41.667	4	5.250	0.200	30.000	0.000	3.000
34	30	31.957	38.043	4	5.250	0.200	0.000	30.000	3.000
35	10	47.143	42.857	5	5.250	0.200	30.000	25.000	3.000
36	15	96.905	88.095	5	5.250	0.200	30.000	20.000	3.000
37	30	31.957	38.043	5	5.250	0.200	0.000	30.000	3.000
38	10	35.455	54.545	6.5	5.250	0.700	30.000	0.000	3.000
39	15	84.457	100.543	6.5	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
40	30	89.048	80.952	6.5	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
41	10	41.087	48.913	4	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
42	15	45.280	39.720	4	5.250	0.700	0.000	0.000	3.000
43	30	107.500	62.500	4	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
44	5	77.243	67.757	4	5.250	0.700	0.000	15.000	3.000
45	15	45.280	39.720	5	5.250	0.700	0.000	20.000	3.000
46	30	90.561	79.439	5	5.250	0.700	0.000	30.000	3.000
47	10	47.944	42.056	5	5.250	0.700	0.000	10.000	3.000
48	5	50.607	44.393	5.5	5.250	0.700	30.000	0.000	3.000
49	30	107.500	62.500	5.5	5.250	0.700	30.000	0.000	3.000
50	10	47.944	42.056	5.5	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
51	15	46.364	38.636	4	5.250	0.200	30.000	25.000	3.000
52	15	46.364	38.636	4	5.250	0.200	0.000	20.000	3.000
53	10	46.098	43.902	5	5.250	0.200	15.000	30.000	3.000
54	15	43.537	41.463	5	5.250	0.200	30.000	0.000	3.000
55	10	45.000	45.000	5	5.250	0.200	0.000	30.000	3.000
56	10	59.492	30.508	6.5	5.250	0.200	30.000	30.000	3.000
57	15	39.054	45.946	6.5	5.250	0.200	0.000	0.000	3.000
58	30	35.854	34.146	6.5	5.250	0.200	30.000	0.000	3.000
59	10	50.000	40.000	6.5	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
60	10	38.571	51.429	6.5	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
61	7.5	41.954	50.546	6.5	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
62	10	42.632	47.368	6.5	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
63	10	46.098	43.902	6.5	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
64	10	39.721	50.279	6.5	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000

65	5	44.198	50.802	6.5	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
66	2.5	46.453	51.047	6.5	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
67	5	51.221	43.779	6.5	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
68	2.5	54.167	43.333	6.5	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
69	10	66.440	23.560	6.5	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
70	10	66.440	23.560	6.5	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
71	10	66.440	23.560	6.5	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
72	10	40.000	50.000	6.5	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
73	10	40.000	50.000	6.5	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
74	10	40.000	50.000	5.5	0.000	0.700	30.000	30.000	3.000
75	10	40.000	50.000	6.5	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
76	10	40.000	50.000	6.5	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
77	10	40.000	50.000	6.5	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
78	10	66.440	23.560	6.5	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
79	10	66.440	23.560	6.5	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
80	10	40.000	50.000	5.5	0.000	0.700	30.000	30.000	3.000
81	10	40.000	50.000	5.5	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
82	10	44.444	55.556	5.5	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
83	10	66.440	23.560	5.5	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
84	10	54.000	36.000	4	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
85	10	50.000	40.000	4	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
86	12.5	48.611	38.889	4	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
87	15	46.575	38.425	4	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
88	15	46.575	38.425	4	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
89	15	46.575	38.425	4	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
90	10	50.000	40.000	4.5	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
91	30	94.444	75.556	4	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
92	15	46.712	38.288	4	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
93	12	48.889	39.111	4	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
94	10	39.721	50.279	6.5	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
95	10	90.000	0.000	6.5	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
96	15	46.575	38.425	4	0.000	0.700	0.000	0.000	3.000
97	15	46.575	38.425	4	0.000	0.700	0.000	0.000	3.000
98	15	54.643	30.357	4	5.250	0.700	0.000	0.000	3.000
99	10	39.72	50.279	6.5	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
100	10	90.00		6.5	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000

101	15	46.57	38.425	4	0.700	3.000
102	15	46.75	38.425	4	0.700	3.000
103	15	54.64	30.357	4	0.700	3.000

WO 2010/090654

Table 16B: The table lists the specific components of the formulas listed above.

Formula	Active	Lipid	Surfactant	Buffer	Antimicrobial	Antioxidants	Emollient	Chelator	Other
1-4	Antimicrobial	Sphingomyelin, e.g., brain	Tween 80	Lactate	Benzyl alcohol	BHT (0.200) sodium metabisulfite (0.500)	Glycerol	EDTA	Ethanol
5-7	Antimicrobial	Sphingomyelin, lauroyl	Brij 98	Acetate	Benzyl alcohol	BHT (0.200) sodium metabisulfite (0.500)	Glycerol	EDTA	Ethanol
8-12	Antimicrobial	Phosphatidyl choline + Phosphatidylglycerol	Brij 98	Phosphate	Benzyl alcohol	HTHQ	Glycerol	EDTA	Ethanol
13-16	Antimicrobial	Phosphatidyl choline + phosphatidylinositol	Span 20	Acetate	Benzyl alcohol	HTHQ	Glycerol	EDTA	Ethanol
17-20	Antimicrobial	Phosphatidyl choline + phosphatidic acid	Tween 80	Phosphate	Benzyl alcohol	BHT	Glycerol	EDTA	Ethanol
21-28	Antimicrobial	Phosphatidyl choline	Cremophor	Lactate	Thimerosal	BHA	Glycerol	EDTA	Ethanol
29-31	Antimicrobial	Phosphatidyl ethanolamine	Tween 80	Phosphate	Thimerosal	BHT (0.200) sodium metabisulfite	Glycerol	EDTA	Ethanol

PCT/US2009/051593

						(0.500)			
32-37	Antimicrobial	Phosphatidyl glycerol	Brij 98	Acetate	Benzyl alcohol	BHT	Glycerol	EDTA	Ethanol
38-40	Antimicrobial	Phosphatidyl ethanolamine	Cremophor	phosphate	Benzyl alcohol	BHT (0.200) sodium metabisulfite (0.500)	Glycerol	EDTA	Ethanol
41-47	Antimicrobial	Phosphatidyl glycerol	Tween 80	Propionate	Benzyl alcohol	BHT (0.200) sodium metabisulfite (0.500)	Glycerol	EDTA	Ethanol
48-50	Antimicrobial	Phosphatidyl scrine	Brij 98	Phosphate	Thimerosal	BHT (0.200) sodium metabisulfite (0.500)	Glycerol	EDTA	Ethanol
51-58	Antimicrobial	Phosphatidyl glycerol	Brij 98	Acetate	Benzyl alcohol	BHT	Glycerol	EDTA	Ethanol
59-68	Antimicrobial	Phosphatidyl choline	Tween 80	Phosphate	Benzyl alcohol	BHT (0.200) sodium metabisulfite (0.500)	Glycerol	EDTA	Ethanol
69-71	Antimicrobial	Phosphatidyl choline	Brij 98	Phosphate	Benzyl alcohol	BHT (0.200) sodium metabisulfite (0.500)	Glycerol	EDTA	Ethanol
72-73	Antimicrobial	Phosphatidyl choline	Tween 80	Phosphate	Benzyl alcohol	BHT (0.200) sodium metabisulfite (0.500)	Glycerol	EDTA	Ethanol

74	Antimicrobial	Phosphatidyl choline	Tween 80	Acetate		BHT (0.200) sodium metabisulfite (0.500)	Glycerol	EDTA	Ethanol
75	Antimicrobial	Phosphatidyl choline	Tween 80	Phosphate	Paraben	BHT (0.200) sodium metabisulfite (0.500)	Glycerol	EDTA	Ethanol
76	Antimicrobial	Phosphatidyl choline	Brij 98	Phosphate	Benzalkonium chloride	BHT (0.200) sodium metabisulfite (0.500)	Glycerol	EDTA	Ethanol
77	Antimicrobial	Phosphatidyl choline	Tween 80	Phosphate	Paraben	BHT (0.200) sodium metabisulfite (0.500)	Glycerol	EDTA	Ethanol
78	Antimicrobial	Phosphatidyl choline	Brij 98	Phosphate	Benzalkonium chloride	BHT (0.200) sodium metabisulfite (0.500)	Glycerol	EDTA	Ethanol
79	Antimicrobial	Phosphatidyl choline	Brij 98	Phosphate	Benzyl alcohol	BHT (0.200) sodium metabisulfite (0.500)	Glycerol	EDTA	Ethanol
80	Antimicrobial	Phosphatidyl choline	Tween 80	Acetate		BHT (0.200) sodium metabisulfite (0.500)	Glycerol	EDTA	Ethanol
81	Antimicrobial	Phosphatidyl choline	Tween 80	Acetate	Benzyl alcohol	BHT (0.200) sodium metabisulfite	Glycerol	EDTA	Ethanol

						(0.500)			
82-83	Antimicrobial	Phosphatidyl choline	Tween 80	Acetate	Benzyl alcohol	BHT (0.200) sodium metabisulfite (0.500)	Glycerol	EDTA	Ethanol
84-88	Antimicrobial	Phosphatidyl choline	Tween 80	Acetate	Benzyl alcohol	BHA (0.200) sodium metabisulfite (0.500)	Glycerol	EDTA	Ethanol
89	Antimicrobial	Phosphatidyl choline	Tween 80	Acetate	Benzyl alcohol	BHT (0.200) sodium metabisulfite (0.500)	Glycerol	EDTA	Ethanol
90-93	Antimicrobial	Phosphatidyl choline	Tween 80	Acetate	Benzyl alcohol	BHT (0.200) sodium metabisulfite (0.500)	Glycerol	EDTA	Ethanol
94	Antimicrobial	Phosphatidyl choline	Tween 80	Phosphate	Benzyl alcohol	BHT (0.200) sodium metabisulfite (0.500)	Glycerol	EDTA	Ethanol
95	Antimicrobial	Phosphatidyl choline	Tween 80	Phosphate	Benzyl alcohol	BHT (0.200) sodium metabisulfite (0.500)	Glycerol	EDTA	Ethanol
96-98	Antimicrobial	Phosphatidyl choline	Tween 80	Acetate		BHT (0.200) sodium metabisulfite (0.500)		EDTA	
99	Antimicrobial	Phosphatidyl choline	Tween 80	Phosphate	Benzyl alcohol	BHT (0.200) sodium	Glycerol	EDTA	Ethanol

						metabisulfite (0.500)			
100	Antimicrobial	Phosphatidyl choline		Phosphate	Benzyl alcohol	BHT (0.200) sodium metabisulfite (0.500)	Glycerol	EDTA	Ethanol
101-103	Antimicrobial	Phosphatidyl choline	Tween 80	Phosphate		BHT (0.200) sodium metabisulfite (0.500)		EDTA	

44

Example Formulation 1

[00229] Formulation 1 comprises an antimicrobial (10 mg/g), sphingomyelin (brain) (47.944 mg/g) as a lipid, Tween 80 (42.056mg/g) as a surfactant, lactate buffer (pH 4), benzyl alcohol (5.250 mg/g) as an antimicrobial agent, BHT (0.200 mg/g) and sodium metabisulfite (.0500 mg/g) as antioxidants, glycerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (30.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 2

[00230] Formulation 2 comprises an antimicrobial (15 mg/g), sphingomyelin (brain) (53.750 mg/g) as a lipid, Tween 80 (31.250 mg/g) as a surfactant, lactate (pH 4) buffer, benzyl alcohol (5.250 mg/g) as an antimicrobial agent, BHT (0.200 mg/g) and sodium metabisulfite (0.500 mg/g) as antioxidants, glycerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (15.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 3

[00231] Formulation 3 comprises an antimicrobial (30 mg/g), sphingomyelin (brain) (90.561 mg/g) as a lipid, Tween 80 (79.439 mg/g) as a surfactant, lactate (pH 4) buffer, benzyl alcohol (5.250 mg/g) as an antimicrobial agent, BHT (0.200 mg/g) and sodium metabisulfite (0.500 mg/g) as antioxidants, glycerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (30.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 4

[00232] Formulation 4 comprises an antimicrobial (10 mg/g), sphingomyelin (brain) (47.944 mg/g) as a lipid, Tween 80 (42.056 mg/g) as a surfactant, lactate (pH 5) buffer, benzyl alcohol (5.250 mg/g) as an antimicrobial agent, BHT (0.200 mg/g) and sodium metabisulfite (0.500 mg/g) as antioxidants, glycerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (30.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the

group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 5

[00233] Formulation 5 comprises an antimicrobial (5 mg/g), sphingomyelin lauroyl (50.607 mg/g) as a lipid, Brij 98 (44.393 mg/g) as a surfactant, acetate (pH 5) buffer, benzyl alcohol (5.250 mg/g) as an antimicrobial agent, BHT (0.200 mg/g) and sodium metabisulfite (0.500 mg/g) as antioxidants, EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (10.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 6

[00234] Formulation 6 comprises an antimicrobial (30 mg/g), sphingomyelin lauroyl (90.561 mg/g) as a lipid, Brij 98 (79.439 mg/g) as a surfactant, acetate (pH 5) buffer, benzyl alcohol (5.250 mg/g) as antimicrobial agent, BHT (0.200 mg/g) and sodium metabisulfite (0.500 mg/g) as antioxidants, glycerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (30.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 7

[00235] Formulation 7 comprises an antimicrobial (7.5 mg/g), sphingomyelin lauroyl (49.276 mg/g) as a lipid, Brij 98 (79.439 mg/g) as a surfactant, acetate (pH 6.5) buffer, benzyl alcohol (5.250 mg/g) as an antimicrobial agent, BHT (0.200 mg/g) and sodium metabisulfite (0.500 mg/g) as antioxidants, glycerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (30.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 8

[00236] Formulation 8 comprises an antimicrobial (15 mg/g), phosphatidyl choline and phosphatidyl glycerol (53.750 mg/g) as a lipid, Brij 98 (31.250 mg/g) as a surfactant, phosphate (pH 6.5) buffer, benzyl alcohol (5.250 mg/g) as an antimicrobial agent, HTHQ (0.200 mg/g) as an antioxidant, glycerol (30.000 mg/g), and EDTA (3.000 mg/g) as a

chelating agent, wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 9

[00237] Formulation 9 comprises an antimicrobial (30 mg/g), phosphatidyl choline and phosphatidyl glycerol (90.561 mg/g) as a lipid, Brij 98 (79.439 mg/g) as a surfactant, phosphate (pH 6.5) buffer, benzyl alcohol (5.250 mg/g) as an antimicrobial agent, HTHQ (0.200 mg/g) as an antioxidant, glycerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (30.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 10

[00238] Formulation 10 comprises an antimicrobial (10 mg/g), phosphatidyl choline and phosphatidyl glycerol (41.351 mg/g) as a lipid, Brij 98 (48.649 mg/g) as a surfactant, phosphate (pH 4) buffer, benzyl alcohol (5.250 mg/g) as an antimicrobial agent, HTHQ (0.200 mg/g) as an antioxidant, glycerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (30.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 11

[00239] Formulation 11 comprises an antimicrobial (15 mg/g), phosphatidyl choline and phosphatidyl glycerol (47.882 mg/g) as a lipid, Brij 98 (37.118 mg/g) as a surfactant, phosphate (pH 4) buffer, benzyl alcohol (5.250 mg/g) as an antimicrobial agent, HTHQ (0.200 mg/g) as an antioxidant, glycerol, EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (30.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 12

[00240] Formulation 12 comprises an antimicrobial (30 mg/g), phosphatidyl choline and phosphatidyl glycerol (95.764 mg/g) as a lipid, Brij 98 (74.236 mg/g) as a surfactant, phosphate (pH 4) buffer, benzyl alcohol (5.250 mg/g) as an antimicrobial agent, HTHQ

(0.200 mg/g) as an antioxidant, glycerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (30.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 13

[00241] Formulation 13 comprises an antimicrobial (10 mg/g), phosphatidyl choline and phosphatidylinositol (66.676 mg/g) as a lipid, Span 20 (24.324 mg/g) as a surfactant, acetate (pH 5) buffer, benzyl alcohol (5.250 mg/g), HTHQ (0.200 mg/g) as an antioxidant, EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (25.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 14

[00242] Formulation 14 comprises an antimicrobial (15 mg/g), phosphatidyl choline and phosphatidylinositol (62.027 mg/g) as a lipid, Span 20 (22.973 mg/g) as a surfactant, acetate (pH 5) buffer, benzyl alcohol (5.250 mg/g) as an antimicrobial agent, HTHQ (0.200 mg/g) as an antioxidant, EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (30.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 15

[00243] Formulation 15 comprises an antimicrobial (30 mg/g), phosphatidyl choline and phosphatidylinositol (124.054 mg/g) as a lipid, Span 20 (45.946 mg/g) as a surfactant, acetate (pH 5) buffer, benzyl alcohol (5.250 mg/g) as an antimicrobial agent, HTHQ (0.200 mg/g) as an antioxidant, glycerol (30.000 mg/g), and EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (30.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 16

[00244] Formulation 16 comprises an antimicrobial (5 mg/g), phosphatidyl choline and phosphatidylinositol (62.687 mg/g) as a lipid, Span 20 (32.313 mg/g) as a surfactant, acetate

(pH 6.5) buffer, benzyl alcohol (5.250 mg/g) as an antimicrobial agent, HTHQ (0.200 mg/g) as an antioxidant, glycerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 17

[00245] Formulation 17 comprises an antimicrobial (15 mg/g), phosphatidyl choline and phosphatidic acid (41.853 mg/g) as a lipid, Tween 80 (43.147 mg/g) as a surfactant, phosphate (pH 6.5) buffer, benzyl alcohol (5.250 mg/g) as an antimicrobial agent, BHT (0.200 mg/g) as an antioxidant, glycerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g), and ethanol (30.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 18

[00246] Formulation 18 comprises an antimicrobial (30 mg/g), phosphatidyl choline and phosphatidic acid (95.764 mg/g) as a lipid, Tween 80 (74.236 mg/g) as a surfactant, phosphate (pH 6.5) buffer, benzyl alcohol (5.250 mg/g) as an antimicrobial agent, BHT (0.200 mg/g) as an antioxidant, EDTA (3.000 mg/g), and ethanol (30.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 19

[00247] Formulation 19 comprises an antimicrobial (15 mg/g), phosphatidyl choline and phosphatidic acid (47.882 mg/g) as a lipid, Tween 80 (37.118 mg/g) as a surfactant, phosphate (pH 6.5) buffer, benzyl alcohol (5.250 mg/g) as an antimicrobial agent, BHT (0.200 mg/g) as an antioxidant, and EDTA (3.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 20

[00248] Formulation 20 comprises an antimicrobial (10mg/g), phosphatidyl choline and phosphatidic acid (45.000 mg/g) as a lipid, Tween 80 (45.000 mg/g) as a surfactant, phosphate (pH 6.5) buffer, benzyl alcohol (5.250 mg/g) as an antimicrobial agent, BHT (0.200 mg/g) as an antioxidant, and EDTA (3.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 21

[00249] Formulation 21 comprises an antimicrobial (10 mg/g), phosphatidyl choline (31.935 mg/g) as a lipid, cremophor (58.065 mg/g) as a surfactant, lactate (pH 5) buffer, thimerosal (5.250 mg/g) as an antimicrobial agent, BHA (0.200 mg/g) as an antioxidant, glycerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (15.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 22

[00250] Formulation 22 comprises an antimicrobial (15 mg/g), phosphatidyl choline (42.500 mg/g) as a lipid, cremophor (42.500 mg/g) as a surfactant, lactate (pH 6.5) buffer, thimerosal (5.250 mg/g) as an antimicrobial agent, BHA (0.200 mg/g) as an antioxidant, glycerol (30.000 mg/g), and EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 23

[00251] Formulation 23 comprises an antimicrobial (10 mg/g), phosphatidyl choline (38.276 mg/g) as a lipid, cremophor (51.724 mg/g) as a surfactant, lactate (pH 4) buffer, thimerosal (5.250 mg/g) as an antimicrobial agent, BHA (0.200 mg/g) as an antioxidant, EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (30.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 24

[00252] Formulation 24 comprises an antimicrobial (15 mg/g), phosphatidyl choline (42.500 mg/g) as a lipid, cremophor (42.500 mg/g) as a surfactant, lactate (pH 4) buffer, thimerosal (5.250 mg/g) as an antimicrobial agent, BHA (0.200 mg/g) as an antioxidant, EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (15.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 25

[00253] Formulation 25 comprises an antimicrobial (30 mg/g), phosphatidyl choline (85.000 mg/g) as a lipid, cremophor (85.000 mg/g) as a surfactant, lactate (pH 4) buffer, thimerosal (5.250 mg/g) as an antimicrobial agent, BHA (0.200 mg/g) as an antioxidant, EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (30.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 26

[00254] Formulation 26 comprises an antimicrobial (10 mg/g), phosphatidyl choline (38.276 mg/g) as a lipid, cremophor (51.276 mg/g) as a surfactant, lactate (pH 5) buffer, thimerosal (5.250 mg/g) as an antimicrobial agent, BHA (0.200 mg/g) as an antioxidant, and EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 27

[00255] Formulation 27 comprises an antimicrobial (15 mg/g), phosphatidyl choline (36.429 mg/g) as a lipid, cremophor (48.571 mg/g) as a surfactant, lactate (pH 5) buffer, thimerosal (5.250 mg/g) as an antimicrobial agent, BHA (0.200 mg/g) as an antioxidant, EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (30.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 28

[00256] Formulation 28 comprises an antimicrobial (30 mg/g), phosphatidyl choline (72.299 mg/g) as a lipid, cremophor (97.701 mg/g) as a surfactant, lactate (pH 5) buffer, thimerosal (5.250 mg/g) as an antimicrobial agent, BHA (0.200 mg/g) as an antioxidant, EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (15.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 29

[00257] Formulation 29 comprises an antimicrobial (7.5 mg/g), phosphatidyl ethanolamine (46.250 mg/g) as a lipid, Tween 80 (46.250 mg/g) as a surfactant, phosphate (pH 6.5) buffer, thimerosal (5.250 mg/g) as an antimicrobial agent, BHT (0.200 mg/g) and sodium metabisulfite (0.500 mg/g) as an antioxidant, EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (20.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 30

[00258] Formulation 30 comprises an antimicrobial (15 mg/g), phosphatidyl ethanolamine (38.804 mg/g) as a lipid, Tween 80 (46.196 mg/g) as a surfactant, phosphate (pH 6.5) buffer, thimerosal (5.250 mg/g) as an antimicrobial agent, BHT (0.200 mg/g) and sodium metabisulfite (0.500 mg/g) as an antioxidant, glycerol (15.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (30.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 31

[00259] Formulation 31 comprises an antimicrobial (30 mg/g), phosphatidyl ethanolamine (36.667 mg/g) as a lipid, Tween 80 (33.333 mg/g) as a surfactant, phosphate (pH 6.5) buffer, thimerosal (5.250 mg/g) as an antimicrobial agent, BHT (0.200 mg/g) and sodium metabisulfite (0.500 mg/g) as antioxidants, glycerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (30.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 32

[00260] Formulation 32 comprises an antimicrobial (10mg/g), phosphatidyl glycerol (23.333 mg/g) as a lipid, Brij 98 (66.667 mg/g) as a surfactant, acetate (pH 4) buffer, benzyl alcohol (5.250 mg/g) as an antimicrobial agent, BHT (0.200 mg/g) as an antioxidant, and EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 33

[00261] Formulation 33 comprises an antimicrobial (12.5 mg/g), phosphatidyl glycerol (45.833 mg/g) as a lipid, Brij 98 (41.667 mg/g) as a surfactant, acetate (pH 4) buffer, benzyl alcohol (5.250 mg/g) as an antimicrobial agent, BHT (0.200 mg/g) as an antioxidant, glycerol (30.000 mg/g), and EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 34

[00262] Formulation 34 comprises an antimicrobial (30 mg/g), phosphatidyl glycerol (31.957 mg/g) as a lipid, Brij 98 (38.043 mg/g) as a surfactant, acetate (pH 4) buffer, benzyl alcohol (5.250 mg/g) as an antimicrobial agent, BHT (0.200 mg/g) as an antioxidant, EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (30.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 35

[00263] Formulation 35 comprises an antimicrobial (10 mg/g), phosphatidyl glycerol (47.143 mg/g) as a lipid, Brij 98 (42.857 mg/g) as a surfactant, acetate (pH 5) buffer, benzyl alcohol (5.250 mg/g) as an antimicrobial agent, BHT (0.200 mg/g) as an antioxidant, glycerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (25.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 36

[00264] Formulation 36 comprises an antimicrobial (15 mg/g), phosphatidyl glycerol (96.905 mg/g) as a lipid, Brij 98 (88.095 mg/g) as a surfactant, acetate (pH 5) buffer, benzyl alcohol (5.250 mg/g) as an antimicrobial agent, BHT (0.200 mg/g) as an antioxidant, glycerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (20.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 37

[00265] Formulation 37 comprises an antimicrobial (30 mg/g), phosphatidyl glycerol (31.957 mg/g) as a lipid, Brij 98 (38.043) as a surfactant, acetate (pH 5) buffer, benzyl alcohol (5.250 mg/g) as an antimicrobial agent, BHT (0.200 mg/g) as an antioxidant, EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (30.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 38

[00266] Formulation 38 comprises an antimicrobial (10 mg/g), phosphatidyl ethanolamine (35.455 mg/g) as a lipid, cremophor (54.545 mg/g) as a surfactant, phosphate (pH 6.5) buffer, benzyl alcohol (5.250 mg/g) as an antimicrobial agent, BHT (0.200 mg/g) and sodium metabisulfite (0.500 mg/g) as antioxidants, glycerol (30.000 mg/g), and EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 39

[00267] Formulation 39 comprises an antimicrobial (15 mg/g), phosphatidyl ethanolamine (84.457 mg/g) as a lipid, cremophor (100.543 mg/g) as a surfactant, phosphate (pH 6.5) buffer, benzyl alcohol (5.250 mg/g) as an antimicrobial agent, BHT (0.200 mg/g) and sodium metabisulfite (0.500 mg/g) as antioxidants, EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (30.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 40

[00268] Formulation 40 comprises an antimicrobial (30 mg/g), phosphatidyl ethanolamine (89.048 mg/g) as a lipid, cremophor (80.952 mg/g) as a surfactant, phosphate (pH 6.5) buffer, benzyl alcohol (5.250 mg/g), BHT (0.200 mg/g) and sodium metabisulfite (0.500 mg/g) as antioxidants, glycerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (30.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 41

[00269] Formulation 41 comprises an antimicrobial (10 mg/g), phosphatidyl glycerol (41.087 mg/g) as a lipid, Tween 80 (48.913 mg/g) as a surfactant, propionate (pH 4) buffer, benzyl alcohol (5.250 mg/g) as an antimicrobial agent, BHT (0.200 mg/g) and sodium metabisulfite (0.500 mg/g) as antioxidants, glycerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (30.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 42

[00270] Formulation 42 comprises an antimicrobial (15 mg/g), phosphatidyl glycerol (45.280 mg/g) as a lipid, Tween 80 (39.720 mg/g) as a surfactant, propionate (pH 4) buffer, benzyl alcohol (5.250 mg/g) as an antimicrobial agent, BHT (0.200 mg/g) and sodium metabisulfite (0.500 mg/g), and EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 43

[00271] Formulation 43 comprises an antimicrobial (30 mg/g), phosphatidyl glycerol (107.500 mg/g) as a lipid, Tween 80 (62.500 mg/g) as a surfactant, propionate (pH 4) buffer, benzyl alcohol (5.250 mg/g) as an antimicrobial agent, BHT (0.200 mg/g) and sodium metabisulfite (0.500 mg/g) as antioxidants, glycerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (30.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 44

[00272] Formulation 44 comprises an antimicrobial (5 mg/g), phosphatidyl glycerol (77.243 mg/g) as a lipid, Tween 80 (67.757 mg/g) as a surfactant, propionate (pH 4) buffer, benzyl alcohol (5.250 mg/g) as an antimicrobial agent, BHT (0.200 mg/g) and sodium metabisulfite (0.500 mg/g) as antioxidants, EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (30.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 45

[00273] Formulation 45 comprises an antimicrobial (15 mg/g), phosphatidyl glycerol (45.280 mg/g) as a lipid, Tween 80 (39.720 mg/g) as a surfactant, propionate (pH 5) buffer, benzyl alcohol (5.250 mg/g) as an antimicrobial agent, BHT (0.200 mg/g) and sodium metabisulfite (0.500 mg/g) as antioxidants, EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (30.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 46

[00274] Formulation 46 comprises an antimicrobial (30 mg/g), phosphatidyl glycerol (90.561 mg/g) as a lipid, Tween 80 (79.439 mg/g) as a surfactant, propionate (pH 5) buffer, benzyl alcohol (5.250 mg/g) as an antimicrobial agent, BHT (0.200 mg/g) and sodium metabisulfite (0.500 mg/g) as antioxidants, EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (30.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 47

[00275] Formulation 47 comprises an antimicrobial (10 mg/g), phosphatidyl glycerol (47.944 mg/g) as a lipid, Tween 80 (42.056 mg/g) as a surfactant, propionate (pH 5) buffer, benzyl alcohol (5.250 mg/g) as an antimicrobial agent, BHT (0.200 mg/g) and sodium metabisulfite (0.500 mg/g) as antioxidants, EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (10.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of

itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 48

[00276] Formulation 48 comprises an antimicrobial (5 mg/g), phosphatidyl serine (50.607 mg/g) as a lipid, Brij 98 (44.393 mg/g) as a surfactant, phosphate (pH 5.5) buffer, thimerasol (5.250 mg/g) as an antimicrobial agent, BHT (0.200 mg/g) and sodium metabisulfite (0.500 mg/g) as antioxidants, glycerol (30.000 mg/g), and EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 49

[00277] Formulation 49 comprises an antimicrobial (30 mg/g), phosphatidyl serine (107.500 mg/g) as a lipid, Brij 98 (62.500 mg/g) as a surfactant, phosphate (pH 5.5) buffer, thimerasol (5.250 mg/g) as an antimicrobial agent, BHT (0.200 mg/g) and sodium metabisulfite (0.500 mg/g) as antioxidants, glycerol (30.000 mg/g), and EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 50

[00278] Formulation 50 comprises an antimicrobial (10 mg/g), phosphatidyl serine (47.944 mg/g) as a lipid, Brij 98 (42.056 mg/g) as a surfactant, phosphate (pH 5.5) buffer, thimerasol (5.250 mg/g) as an antimicrobial agent, BHT (0.200 mg/g) and sodium metabisulfite (0.500 mg/g) as antioxidants, glycerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (30.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 51

[00279] Formulation 51 comprises an antimicrobial (15 mg/g), phosphatidyl glycerol (46.364 mg/g) as a lipid, Brij 98 (38.636 mg/g) as a surfactant, acetate (pH 4) buffer, benzyl alcohol (5.250 mg/g) as an antimicrobial, BHT (0.200 mg/g) as an antioxidant, glycerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (25.000 mg/g), wherein

the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 52

[00280] Formulation 52 comprises an antimicrobial (15 mg/g), phosphatidyl glycerol (46.364 mg/g) as a lipid, Brij 98 (38.636 mg/g) as a surfactant, acetate (pH 4) buffer, benzyl alcohol (5.250 mg/g) as an antimicrobial, BHT (0.200 mg/g) as an antioxidant, EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (20.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 53

[00281] Formulation 53 comprises an antimicrobial (10 mg/g), phosphatidyl glycerol (46.098 mg/g) as a lipid, Brij 98 (43.902 mg/g) as a surfactant, acetate (pH 5) buffer, benzyl alcohol (5.250 mg/g) as an antimicrobial, BHT (0.200 mg/g) as an antioxidant, glycerol (15.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (30.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 54

[00282] Formulation 54 comprises an antimicrobial (15 mg/g), phosphatidyl glycerol (43.537 mg/g) as a lipid, Brij 98 (41.463 mg/g) as a surfactant, acetate (pH 5) buffer, benzyl alcohol (5.250 mg/g) as an antimicrobial, BHT (0.200 mg/g) as an antioxidant, glycerol (30.000 mg/g), and EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 55

[00283] Formulation 55 comprises an antimicrobial (10 mg/g), phosphatidyl glycerol (45.000 mg/g) as a lipid, Brij 98 (45.000 mg/g) as a surfactant, acetate (pH 5) buffer, benzyl alcohol (5.250 mg/g) as an antimicrobial, BHT (0.200 mg/g) as an antioxidant, EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (30.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected

from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 56

[00284] Formulation 56 comprises an antimicrobial (10 mg/g), phosphatidyl glycerol (59.492 mg/g) as a lipid, Brij 98 (30.508 mg/g) as a surfactant, acetate (pH 6.5) buffer, benzyl alcohol (5.250 mg/g) as an antimicrobial, BHT (0.200 mg/g) as an antioxidant, glycerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (30.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 57

[00285] Formulation 57 comprises an antimicrobial (15 mg/g), phosphatidyl glycerol (39.054 mg/g) as a lipid, Brij 98 (45.946 mg/g) as a surfactant, acetate (pH 6.5) buffer, benzyl alcohol (5.250 mg/g) as an antimicrobial, BHT (0.200 mg/g) as an antioxidant, and EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 58

[00286] Formulation 58 comprises an antimicrobial (30 mg/g), phosphatidyl glycerol (35.854 mg/g) as a lipid, Brij 98 (34.146 mg/g) as a surfactant, acetate (pH 6.5) buffer, benzyl alcohol (5.250 mg/g) as an antimicrobial, BHT (0.200 mg/g) as an antioxidant, glycerol (30.000 mg/g), and EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 59

[00287] Formulation 59 comprises an antimicrobial (10 mg/g), phosphatidyl choline (50.000 mg/g) as a lipid, Tween 80 (40.000 mg/g) as a surfactant, phosphate (pH 6.5) buffer, benzyl alcohol (5.250 mg/g) as an antimicrobial, BHT (0.200 mg/g) and sodium metabisulfite (0.500 mg/g) as antioxidants, glycerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (30.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group

consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 60

[00288] Formulation 60 comprises an antimicrobial (10 mg/g), phosphatidyl choline (38.571 mg/g) as a lipid, Tween 80 (51.429 mg/g) as a surfactant, phosphate (pH 6.5) buffer, benzyl alcohol (5.250 mg/g) as an antimicrobial, BHT (0.200 mg/g) and sodium metabisulfite (0.500 mg/g) as antioxidants, glycerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g), and ethanol (30.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 61

[00289] Formulation 61 comprises an antimicrobial (7.5 mg/g), phosphatidyl choline (41.954 mg/g) as phospholipid, Tween 80 (50.546 mg/g) as surfactant, phosphate (pH 6.5) buffer, benzyl alcohol (5.250 mg/g) as an antimicrobial, BHT (0.200 mg/g) and sodium metabisulfite (0.500 mg/g) as antioxidants, glycerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g), and ethanol (30.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 62

[00290] Formulation 62 comprises an antimicrobial (10 mg/g), phosphatidyl choline (42.632 mg/g) as a lipid, Tween 80 (47.368 mg/g) as a surfactant, phosphate (pH 6.5) buffer, benzyl alcohol (5.250 mg/g) as an antimicrobial, BHT (0.200 mg/g) and sodium metabisulfite (0.500 mg/g) as antioxidants, glycerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (30.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 63

[00291] Formulation 63 comprises an antimicrobial (10 mg/g), phosphatidyl choline (46.098 mg/g) as a lipid, Tween 80 (43.902 mg/g) as a surfactant, phosphate (pH 6.5) buffer, benzyl alcohol (5.250 mg/g) as an antimicrobial, BHT (0.200 mg/g) and sodium metabisulfite (0.500 mg/g) as antioxidants, glycerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) as a chelating

agent, and ethanol (30.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 64

[00292] Formulation 64 comprises an antimicrobial (10 mg/g), phosphatidyl choline (39.721 mg/g) as a lipid, Tween 80 (50.279 mg/g) as a surfactant, phosphate (pH 6.5) buffer, benzyl alcohol (5.250 mg/g) as an antimicrobial, BHT (0.200 mg/g) and sodium metabisulfite (0.500 mg/g) as antioxidants, glycerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (30.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 65

[00293] Formulation 65 comprises an antimicrobial (5 mg/g), phosphatidyl choline (44.198 mg/g) as a lipid, Tween 80 (50.802 mg/g) as a surfactant, phosphate (pH 6.5) buffer, benzyl alcohol (5.250 mg/g) as an antimicrobial, BHT (0.200 mg/g) and sodium metabisulfite (0.500 mg/g) as antioxidants, glycerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (30.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 66

[00294] Formulation 66 comprises an antimicrobial (2.5 mg/g), phosphatidyl choline (46.453 mg/g) as a lipid, Tween 80 (51.047 mg/g) as a surfactant, phosphate (pH 6.5) buffer, benzyl alcohol (5.250 mg/g) as an antimicrobial, BHT (0.200 mg/g) and sodium metabisulfite (0.500 mg/g) as antioxidants, glycerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (30.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 67

[00295] Formulation 67 comprises an antimicrobial (5 mg/g), phosphatidyl choline (51.221 mg/g) as a lipid, Tween 80 (43.779 mg/g) as a surfactant, phosphate (pH 6.5) buffer, benzyl alcohol (5.250 mg/g) as an antimicrobial, BHT (0.200 mg/g) and sodium metabisulfite

(0.500 mg/g) as antioxidants, glycerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (30.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 68

[00296] Formulation 68 comprises an antimicrobial (2.5 mg/g), phosphatidyl choline (54.167 mg/g) as a lipid, Tween 80 (43.333 mg/g) as a surfactant, phosphate (pH 6.5) buffer, benzyl alcohol (5.250 mg/g) as an antimicrobial, BHT (0.200 mg/g) and sodium metabisulfite (0.500 mg/g) as antioxidants, glycerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (30.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 69

[00297] Formulation 69 comprises an antimicrobial (10 mg/g), phosphatidyl choline (66.440 mg/g) as a lipid, Brij 98 (23.560 mg/g) as a surfactant, phosphate (pH 6.5) buffer, benzyl alcohol (5.250 mg/g) as an antimicrobial, BHT (0.200 mg/g) and sodium metabisulfite (0.500 mg/g) as antioxidants, glycerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (30.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof. Example formulation 69 is an emulsion.

Example Formulation 70

[00298] Formulation 70 comprises an antimicrobial (10 mg/g), phosphatidyl choline (66.440 mg/g) as a lipid, Brij 98 (23.560 mg/g) as a surfactant, phosphate (pH 6.5) buffer, benzyl alcohol (5.250 mg/g) as an antimicrobial, BHT (0.200 mg/g) and sodium metabisulfite (0.500 mg/g) as antioxidants, glycerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (30.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof. Example formulation 70 is a suspension.

Example Formulation 71

[00299] Formulation 71 comprises an antimicrobial (10 mg/g), phosphatidyl choline (66.440 mg/g) as a lipid, Brij 98 (23.560 mg/g) as a surfactant, phosphate (pH 6.5) buffer, benzyl alcohol (5.250 mg/g) as an antimicrobial, BHT (0.200 mg/g) and sodium metabisulfite (0.500 mg/g) as antioxidants, glycerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (30.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 72

[00300] Formulation 72 comprises an antimicrobial (10 mg/g), phosphatidyl choline (40.000 mg/g) as a lipid, Tween 80 (50.000 mg/g) as a surfactant, phosphate (pH 6.5) buffer, benzyl alcohol (5.250 mg/g) as an antimicrobial, BHT (0.200 mg/g) and sodium metabisulfite (0.500 mg/g) as antioxidants, glycerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (30.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof. Example formulation 72 is an emulsion.

Example Formulation 73

[00301] Formulation 73 comprises an antimicrobial (10 mg/g), phosphatidyl choline (40.000 mg/g) as a lipid, Tween 80 (50.000 mg/g) as a surfactant, phosphate (pH 6.5) buffer, benzyl alcohol (5.250 mg/g) as an antimicrobial, BHT (0.200 mg/g) and sodium metabisulfite (0.500 mg/g) as antioxidants, glycerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (30.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof. Example formulation 73 is a suspension.

Example Formulation 74

[00302] Formulation 74 comprises an antimicrobial (10 mg/g), phosphatidyl choline (40.000 mg/g) as a lipid, Tween 80 (50.000 mg/g) as a surfactant, acetate (pH 5.5) buffer, BHT (0.200 mg/g) and sodium metabisulfite (0.500 mg/g) as antioxidants, glycerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (30.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole,

posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 75

[00303] Formulation 75 comprises an antimicrobial (10 mg/g), phosphatidyl choline (40.000 mg/g) as a lipid, Tween 80 (50.000 mg/g) as a surfactant, phosphate (pH 6.5) buffer, paraben (5.250 mg/g) as an antimicrobial, BHT (0.200 mg/g) and sodium metabisulfite (0.500 mg/g) as antioxidants, glycerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (30.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 76

[00304] Formulation 76 comprises an antimicrobial (10 mg/g), phosphatidyl choline (40.000 mg/g) as a lipid, Brij 98 (50.000 mg/g) as a surfactant, phosphate (pH 6.5) buffer, benzalkonium chloride (5.250 mg/g) as an antimicrobial, BHT (0.200 mg/g) and sodium metabisulfite (0.500 mg/g) as antioxidants, glycerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (30.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 77

[00305] Formulation 77 comprises an antimicrobial (10 mg/g), phosphatidyl choline (40.000 mg/g) as a lipid, Tween 80 (50.000 mg/g) as a surfactant, phosphate (pH 6.5) buffer, paraben (5.250 mg/g) as an antimicrobial, BHT (0.200 mg/g) and sodium metabisulfite (0.500 mg/g) as antioxidants, glycerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (30.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 78

[00306] Formulation 78 comprises an antimicrobial (10 mg/g), phosphatidyl choline (66.440 mg/g) as a lipid, Brij 98 (23.560 mg/g) as a surfactant, phosphate (pH 6.5) buffer, benzalkonium chloride (5.250 mg/g) as an antimicrobial, BHT (0.200 mg/g) and sodium metabisulfite (0.500 mg/g) as antioxidants, glycerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) as a

chelating agent, and ethanol (30.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 79

[00307] Formulation 79 comprises an antimicrobial (10 mg/g), phosphatidyl choline (66.440 mg/g) as a lipid, Brij 98 (23.560 mg/g) as a surfactant, phosphate (pH 6.5) buffer, benzyl alcohol (5.250 mg/g) as an antimicrobial, BHT (0.200 mg/g) and sodium metabisulfite (0.500 mg/g) as antioxidants, glycerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (30.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 80

[00308] Formulation 80 comprises an antimicrobial (10 mg/g), phosphatidyl choline (40.000 mg/g) as a lipid, Tween 80 (50.000 mg/g) as a surfactant, acetate (pH 5.5) buffer, BHT (0.200 mg/g) and sodium metabisulfite (0.500 mg/g) as antioxidants, glycerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (30.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 81

[00309] Formulation 81 comprises an antimicrobial (10 mg/g), phosphatidyl choline (40.000 mg/g) as a lipid, Tween 80 (50.000 mg/g) as a surfactant, acetate (pH 5.5) buffer, benzyl alcohol (5.250 mg/g) as an antimicrobial, BHT (0.200 mg/g) and sodium metabisulfite (0.500 mg/g) as antioxidants, glycerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (30.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 82

[00310] Formulation 82 comprises an antimicrobial (10 mg/g), phosphatidyl choline (44.444 mg/g) as a lipid, Tween 80 (55.556 mg/g) as a surfactant, acetate (pH 5.5) buffer, benzyl alcohol (5.250 mg/g) as an antimicrobial, BHT (0.200 mg/g) and sodium metabisulfite

(0.500 mg/g) as antioxidants, glycerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (30.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 83

[00311] Formulation 83 comprises an antimicrobial (10 mg/g), phosphatidyl choline (66.440 mg/g) as a lipid, Tween 80 (23.560 mg/g) as a surfactant, acetate (pH 5.5) buffer, benzyl alcohol (5.250 mg/g) as an antimicrobial, BHT (0.200 mg/g) and sodium metabisulfite (0.500 mg/g) as antioxidants, glycerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (30.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 84

[00312] Formulation 84 comprises an antimicrobial (10 mg/g), phosphatidyl choline (54.000 mg/g) as a lipid, Tween 80 (36.000 mg/g) as a surfactant, acetate (pH 4) buffer, benzyl alcohol (5.250 mg/g) as an antimicrobial, BHA (0.200 mg/g) and sodium metabisulfite (0.500 mg/g) as antioxidants, glycerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (30.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 85

[00313] Formulation 85 comprises an antimicrobial (10 mg/g), phosphatidyl choline (50.000 mg/g) as a lipid, Tween 80 (40.000 mg/g) as a surfactant, acetate (pH 4) buffer, benzyl alcohol (5.250 mg/g) as an antimicrobial, BHA (0.200 mg/g) and sodium metabisulfite (0.500 mg/g) as antioxidants, glycerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (30.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 86

[00314] Formulation 86 comprises an antimicrobial (12.5 mg/g), phosphatidyl choline (48.611 mg/g) as a lipid, Tween 80 (38.889 mg/g) as a surfactant, acetate (pH 4) buffer,

benzyl alcohol (5.250 mg/g) as an antimicrobial, BHA (0.200 mg/g) and sodium metabisulfite (0.500 mg/g) as antioxidants, glycerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (30.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 87

[00315] Formulation 87 comprises an antimicrobial (15 mg/g), phosphatidyl choline (46.575 mg/g) as a lipid, Tween 80 (38.425 mg/g) as a surfactant, acetate (pH 4) buffer, benzyl alcohol (5.250 mg/g) as an antimicrobial, BHA (0.200 mg/g) and sodium metabisulfite (0.500 mg/g) as antioxidants, glycerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (30.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof. Example formulation 87 is an emulsion.

Example Formulation 88

[00316] Formulation 88 comprises an antimicrobial (15 mg/g), phosphatidyl choline (46.575 mg/g) as a lipid, Tween 80 (38.425 mg/g) as a surfactant, acetate (pH 4) buffer, benzyl alcohol (5.250 mg/g) as an antimicrobial, BHA (0.200 mg/g) and sodium metabisulfite (0.500 mg/g) as antioxidants, glycerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (30.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof. Example formulation 88 is suspension.

Example Formulation 89

[00317] Formulation 89 comprises an antimicrobial (15 mg/g), phosphatidyl choline (46.575 mg/g) as a lipid, Tween 80 (38.425 mg/g) as a surfactant, acetate (pH 4) buffer, benzyl alcohol (5.250 mg/g) as an antimicrobial, BHT (0.200 mg/g) and sodium metabisulfite (0.500 mg/g) as antioxidants, glycerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (30.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 90

[00318] Formulation 90 comprises an antimicrobial (10 mg/g), phosphatidyl choline (50.000 mg/g) as a lipid, Tween 80 (40.000 mg/g) as a surfactant, acetate (pH 4.5) buffer, benzyl alcohol (5.250 mg/g) as an antimicrobial, BHT (0.200 mg/g) and sodium metabisulfite (0.500 mg/g) as antioxidants, glycerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (30.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 91

[00319] Formulation 91 comprises an antimicrobial (30 mg/g), phosphatidyl choline (94.444 mg/g) as a lipid, Tween 80 (75.556 mg/g) as a surfactant, acetate (pH 4) buffer, benzyl alcohol (5.250 mg/g) as an antimicrobial, BHT (0.200 mg/g) and sodium metabisulfite (0.500 mg/g) as antioxidants, glycerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (30.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 92

[00320] Formulation 92 comprises an antimicrobial (15 mg/g), phosphatidyl choline (46.712 mg/g) as a lipid, Tween 80 (38.288 mg/g) as a surfactant, acetate (pH 4) buffer, benzyl alcohol (5.250 mg/g) as an antimicrobial, BHT (0.200 mg/g) and sodium metabisulfite (0.500 mg/g) as antioxidants, glycerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (30.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 93

[00321] Formulation 93 comprises an antimicrobial (12 mg/g), phosphatidyl choline (48.889 mg/g) as a lipid, Tween 80 (39.111 mg/g) as a surfactant, acetate (pH 4) buffer, benzyl alcohol (5.250 mg/g) as an antimicrobial, BHT (0.200 mg/g) and sodium metabisulfite (0.500 mg/g) as antioxidants, glycerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (30.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group

consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 94

[00322] Formulation 94 comprises an antimicrobial (10 mg/g), phosphatidyl choline (39.721 mg/g) as a lipid, Tween 80 (50.279 mg/g) as a surfactant, phosphate (pH 6.5) buffer, benzyl alcohol (5.25 mg/g) as an antimicrobial, BHT (0.200 mg/g) and sodium metabisulfite (0.500 mg/g) as antioxidants, glycerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (30.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 95

[00323] Formulation 95 comprises an antimicrobial (10 mg/g), phosphatidyl choline (90.000 mg/g) as a lipid, phosphate buffer (pH 6.5), benzyl alcohol as an antimicrobial, BHT (0.200 mg/g) and sodium metabisulfite (0.500 mg/g) as antioxidants, glycerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, and ethanol (30.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 96

[00324] Formulation 96 comprises an antimicrobial (15 mg/g), phosphatidyl choline (46.575 mg/g) as a lipid, Tween 80 (38.425 mg/g) as a surfactant, phosphate (pH 4) buffer, BHT (0.500 mg/g) and sodium metabisulfite (0.200 mg/g) as antioxidants, and EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof. Example formulation 96 is an emulsion.

Example Formulation 97

[00325] Formulation 97 comprises an antimicrobial (15 mg/g), phosphatidyl choline (46.575 mg/g) as a lipid, Tween 80 (38.425 mg/g) as a surfactant, phosphate (pH 4) buffer, BHT (0.500 mg/g) and sodium metabisulfite (0.200 mg/g) as antioxidants, and EDTA (3.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole,

ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof. Example formulation 97 is a suspension.

Example Formulation 98

[00326] Formulation 98 comprises an antimicrobial (15 mg/g), phosphatidyl choline (54.643 mg/g) as a lipid, Tween 80 (30.357 mg/g) as a surfactant, phosphate (pH 4) buffer, BHA (0.500 mg/g) and sodium metabisulfite (0.200 mg/g) as antioxidants, and EDTA (3.000 mg/g) as a chelating agent, wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 99

[00327] Formulation 99 comprises an antimicrobial (10 mg/g), phosphatidyl choline (39.72 mg/g) as a lipid, Tween 80 (50.279 mg/g) as surfactant, phosphate (pH 6.5) buffer, benzyl alcohol (5.25 mg/g) as an antimicrobial, BHT (0.200 mg/g) and sodium metabisulfite (0.500 mg/g) as antioxidants, glycerol (30.000 mg/g) as emollient, EDTA (3.000 mg/g) as the chelating agent, and ethanol (30.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 100

[00328] Formulation 100 comprises an antimicrobial (10 mg/g), phosphatidyl choline (90.00 mg/g) as a lipid, phosphate (pH 6.5) buffer, benzyl alcohol as antimicrobial, BHT (0.200 mg/g) and sodium metabisulfite (0.500 mg/g) as antioxidants, glycerol (30.000 mg/g) as emollient, EDTA (3.000 mg/g) as the chelating agent, and ethanol (30.000 mg/g), wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

Example Formulation 101

[00329] Formulation 101 comprises an antimicrobial (15 mg/g), phosphatidyl choline (46.57 mg/g) as a lipid, Tween 80 (38.425 mg/g) as a surfactant, phosphate (pH 4) buffer, BHT (0.500 mg/g) and sodium metabisulfite (0.200 mg/g) as antioxidants, and EDTA (3.000 mg/g) as the chelating agent, wherein the antimicrobial is selected from the group consisting

of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof. Formulation 101 is formulated as an emulsion.

Example Formulation 102

[00330] Formulation 102 comprises an antimicrobial (15 mg/g), phosphatidyl choline (46.57 mg/g) as a lipid, Tween 80 (38.425 mg/g) as a surfactant, phosphate (pH 4) buffer, BHT (0.500 mg/g) and sodium metabisulfite (0.200 mg/g) as antioxidants, and EDTA (3.000 mg/g) as the chelating agent, wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof. Formulation 102 as a suspension.

Example Formulation 103

[00331] Formulation 103 comprises an antimicrobial (15 mg/g), phosphatidyl choline (54.64 mg/g) as a lipid, Tween 80 (30.357 mg/g) as a surfactant, phosphate (pH 4) buffer, BHA (0.500 mg/g) and sodium metabisulfite (0.200 mg/g) as antioxidants, EDTA (3.000 mg/g) as the chelating agent, wherein the antimicrobial is selected from the group consisting of itraconazole, ketoconazole, posaconazole, saperconazole, SCH-50002, terconazole, butenafine, and griseofulvin; and hydrates, solvates, and salts thereof.

[00332] Example Formulations 1 through 103 may also optionally include thickeners such as pectin, xanthan gum, HPMC gel, methylcellulose or carbopol. Example Formulations 1 through 103 may contain an antimicrobial provided herein, including single enantiomers, mixtures of enantiomers, and mixtures of diastereomers thereof; and pharmaceutically acceptable solvates, hydrates, and salts thereof.

[00332] In certain embodiments, the antifungal formulations provided herein preferably form vesicles or other extended surface aggregates (ESAs), wherein the vesicular preparations have improved permeation capability through the semi-permeable barriers, such as skin and/or nails. While not to be limited to any mechanism of action, the preferred antifungal formulations are able to form vesicles characterized by their deformability and/or adaptability. The vesicles' deformability and/or adaptability allows the vesicles to penetrate the pores of the skin and/or nails and deliver antifungal to the site of infection in an amount sufficient to treat the infection. The adaptability or deformability of the vesicles may be determined by the ability of the vesicles to penetrate a barrier with pores having an average pore diameter at least 50% smaller than the average vesicle diameter before the penetration. Thus, in certain embodiments, the formulation comprises deformable vesicles capable of penetrating a barrier with pores having an average pore diameter at least 50% smaller than the average vesicle diameter before the penetration. In some embodiments, the pores are human skin pores or animal skin pores. In some embodiments, the average pore diameter is from about 10 microns to about 100 microns, about 30 to about 70 microns, or about 40 to about 60 microns.

[00333] Deformability can be assessed using the following method: 1) measure the flux (j_a) of the aggregate or ESA suspension through a semi-permeable membrane (e.g., gravimetrically) for different transport-driving trans barrier pressures (Δp); 2) calculate the pressure dependence of barrier penetrability P for the suspension by dividing each measured flux value by the corresponding pressure value: $P(\Delta p) = j_a(\Delta p)/\Delta p$; 3) monitor the ratio of final and starting vesicle diameter $2 r_{ves}(\Delta p)/2 r_{ves,0}$ (e.g. by dynamic light scattering), wherein $2 r_{ves}(\Delta p)$ is the vesicle diameter after semi-permeable barrier passage driven by Δp and $2 r_{ves,0}$ is the starting vesicle diameter, and if necessary make corrections for the flow-effects; and 4) align both data sets $P(\Delta p)$ vs. $r_{ves}(\Delta p)/r_{ves,0}$ to determine the coexistence range for high aggregate adaptability and stability.

CLAIMS:

1. A method for reducing the proliferation or viability of a mycotic agent comprising contacting said mycotic agent with an effective amount of an antifungal agent, wherein said antifungal agent is formulated with a phospholipid and a surfactant, wherein said antifungal agent is selected from those listed in Table 1, and wherein said antifungal agent is adsorbed by the phospholipid membranes of the Spitzenkorper or Polarisome regions of the hypha of said mycotic agent.

2. The method of claim 1 wherein said mycotic agent is selected from the group consisting of *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, and *Epidermophyton floccosum*, *Candida albicans*, *Dermatophytes*, *Malassezia furfur*, *Microsporum canis*, *Trichophyton tonsurans*, *Microsporum audouini*, *Microsporum gypseum*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton interdigitalis*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton sulphureum*, *Trichophyton schoenleini*, *Trichophyton megnini*, *Trichophyton gallinae*, *Trichophyton crateriform*, *Trichomonas* and *Haemophilus vaginalis*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, and *Aspergillus clavatus*, *Trypanosoma brucei*, and *Trypanosoma cruzi*.

3. The method of claim 1 or 2, wherein said antifungal agent is from a class of antifungal agents selected from the group consisting of antimetabolites, macrolides, echinocadins, imidazoles, triazoles, benzylamines, echinocadins, griseofulvins, allylamines, polyenes, thiocarbamates, and halogenated phenol ethers.

4. The method of claim 3, wherein said antifungal agent is terbinafine.

5. The method of claim 3, wherein the antifungal agent is not terbinafine.

6. The method of claim 3, wherein the antifungal agent is flucanazole.

7. The method of claim 3, wherein the antifungal agent is voriconazole.

8. The method of claim 1 or 2, wherein said antifungal agent is formulated with Transfersome®.

9. The method of claim 1, wherein said antifungal agent is administered to a human in order to reduce the proliferation or viability of a mycotic agent that has infected said human.

10. The method of claim 1, wherein said antifungal agent is administered to an animal in order to reduce the proliferation or viability of a mycotic agent that has infected said animal.

11. The method of claim 1, wherein said antifungal agent is delivered to a plant in order to reduce the proliferation or viability of a mycotic agent that has infected said plant.

12. The method of claim 1, wherein the formulation is a vesicular formulation.

13. The method of claim 1, wherein the molar ratio of phospholipid to surfactant (mol lipid / mol surfactant) is from about 1:2 to about 10:1.

14. The method of claim 1, wherein the formulation contains from about 1.0% to about 30.0% by weight phospholipid.

15. The method of claim 1, wherein the formulation contains from about 1.0% to about 50.0% by weight surfactant.

16. The method of claim 1, wherein the phospholipid is phosphatidylcholine.

17. The method of claim 1, wherein the surfactant is a nonionic surfactant selected from the group consisting of: polyoxyethylene-sorbitan-fatty acyl esters, polyoxyethylene-sorbitan-fatty ethers, polyhydroxyethylene-fatty monoacyl esters, polyhydroxyethylene-fatty diacyl esters, and polyhydroxyethylene-fatty ethers.

18. The method of claim 17, wherein the surfactant is polysorbate 80 (Tween 80), polysorbate 60 (Tween 60), polysorbate 40 (Tween 40), polysorbate 20 (Tween 20), Brij 98, Brij 35, Simulsol-2599, Myrj-52, TritonX100, or Cemophor.

19. A method of screening compounds for antimicrobial activity comprising contacting a microbial agent with an effective amount of a compound, wherein said

compound is formulated with a lipid and a surfactant, and detecting a reduction in the proliferation or viability of said microbial agent, wherein said compound is adsorbed by the phospholipid membranes of the Spitzenkorper or Polarsome regions of the hypha of said microbial agent.

20. The method of claim 19, wherein said microbial agent is a fungus, a bacterium, or a mycoplasma.
21. The method of claim 19 or 20, wherein said compound is terbinafine.
22. The method of claim 19 or 20, wherein said compound is not terbinafine.
23. The method of claim 19 or 20, wherein said compound is flucanazole.
24. The method of claim 19 or 20, wherein said compound is voriconazole.
25. The method of claim 19 or 20, wherein said compound is formulated with Transfersome®.
26. The method of claim 19, wherein the lipid is a phospholipid.
27. The method of claim 26, wherein the molar ratio of phospholipid to surfactant (mol lipid / mol surfactant) is from about 1:2 to about 10:1.
28. The method of claim 26, wherein the formulation contains from about 1.0% to about 30.0% by weight phospholipid.
29. The method of claim 28, wherein the formulation contains from about 1.0% to about 50.0% by weight surfactant.
30. The method of claim 26, wherein the phospholipid is phosphatidylcholine.
31. The method of claim 19, wherein the surfactant is a nonionic surfactant selected from the group consisting of: polyoxyethylene-sorbitan-fatty acyl esters,

polyoxyethylene-sorbitan-fatty ethers, polyhydroxyethylene-fatty monoacyl esters, polyhydroxyethylene-fatty diacyl esters, and polyhydroxyethylene-fatty ethers..

32. The method of claim 31, wherein the surfactant is polysorbate 80 (Tween 80) , polysorbate 60 (Tween 60), polysorbate 40 (Tween 40), polysorbate 20 (Tween 20), Brij 98, Brij 35, Simulsol-2599, Myrj-52, TritonX100, or Cemophor.

33. A method for reducing the proliferation or viability of a bacterium, comprising contacting said bacterium with an effective amount of an antibacterial agent, wherein said antibacterial agent is formulated with a phospholipid and a surfactant, and wherein said antibacterial agent is adsorbed by the phospholipid membranes of the bacterium.

34. The method of claim 33, wherein said antibacterial agent is selected from the group consisting of benzyl alcohol, methyl paraben ethanol, isopropanol, glutaraldehyde, formaldehyde, chlorine compounds, iodine compounds, hydrogen peroxide, peracetic acid, ethylene oxide, triclocarban, chlorhexidine, alexidine, triclosan, hexachlorophene, polymeric biguanides, formaldehyde, aminoglycoside antibiotics, glycopeptides, amphenicol antibiotics, ansamycin antibiotics, cephalosporins, cephamycins oxazolidinones, penicillins, quinolones, streptogamins, tetracyclins, and analogs thereof.

35. The method of claim 33, wherein said antibacterial agent is an antibiotic.

36. The method of claim 35, wherein said antibiotic is selected from the group consisting of aminoglycoside antibiotics, glycopeptides, amphenicol antibiotics, ansamycin antibiotics, cephalosporins, cephamycins oxazolidinones, penicillins, quinolones, streptogamins, tetracyclins.

37. The method of claim 33, wherein said bacterium is selected from the group consisting of *E. coli*, *Klebsiella*, *Staphylococcus* , *Streptococcus*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Pseudomonas*, *Clostridium*, *Enterococcus*, *Bacillus*, *Acinetobacter baumannii*, *M. tuberculosis*, *Chlamydia*, *N. gonorrhea*, *Shigella*, *Salmonella*, *Proteus*, *Gardnerella*, *Nocardia*, *Nocardia asteroides*, *Planococcus*, *Corynebacteria*, *Rhodococcus*, *Vibrio*, *Cholera*, *Treponema pallidum*, *Pseudomonas*, *Bordetella pertussis*, *Brucella*, *Franciscella tulorensis*, *Helicobacter pylori*, *Leptospria interrogans*, *Legionella*

pneumophila, Yersinia, Pneumococcus, Meningococcus, Hemophilus influenza, Toxoplasma gondii, Complylobacteriosis, Moraxella catarrhalis, Donovanosis, and Actinomycosis.

38. The method of claim 33, wherein said bacterium is a mycobacterium.

39. The method of claim 38, wherein said mycobacterium is *Mycobacterium tuberculosis*.

40. The method of claim 39, wherein said antibacterial agent is an antibiotic selected from the group consisting of isoniazid, rifampin, pyrazinamide, ethambutol, and streptomycin.

41. The method of claim 33, wherein said bacterium is a mycoplasma.

42. The method of claim 41, wherein said mycoplasma is selected from the group consisting of *M. buccale, M. faucium, M. fermentans, M. Genitalium, M. hominis, M. lipophilum, M. oral, M. penetrans, M. pneumoniae, M. salivarium, and M. spermatophilum*.

43. The method of claim 42, wherein said antibacterial agent is an antibiotic selected from the group consisting of erythromycin, azithromycin, clarithromycin, tetracycline, doxycycline, minocycline, clindamycin, ofloxacin, and chloramphenicol.

44. The method of claim 33, wherein said antibacterial agent is administered to a human in order to reduce the proliferation or viability of a bacterium that has infected said human.

45. The method of claim 44, wherein said bacterium is *Mycobacterium tuberculosis*.

46. The method of claim 44, wherein said bacterium is a mycoplasma.

47. The method of claim 33, wherein said antibacterial agent is administered to an animal in order to reduce the proliferation or viability of a bacterium that has infected said animal.

48. The method of claim 33, wherein said antibacterial agent is delivered to a plant in order to reduce the proliferation or viability of a bacterium that has infected said plant.

49. The method of claim 33, wherein the formulation is a vesicular formulation.

50. The method of claim 33, wherein the molar ratio of phospholipid to surfactant (mol lipid / mol surfactant) is from about 1:2 to about 10:1.

51. The method of claim 33, wherein the formulation contains from about 1.0% to about 30.0% by weight phospholipid.

52. The method of claim 33, wherein the formulation contains from about 1.0% to about 50.0% by weight surfactant.

53. The method of claim 33, wherein the phospholipid is phosphatidylcholine.

54. The method of claim 33, wherein the surfactant is a nonionic surfactant selected from the group consisting of: polyoxyethylene-sorbitan-fatty acyl esters, polyoxyethylene-sorbitan-fatty ethers, polyhydroxyethylene-fatty monoacyl esters, polyhydroxyethylene-fatty diacyl esters, and polyhydroxyethylene-fatty ethers..

55. The method of claim 54, wherein the surfactant is polysorbate 80 (Tween 80), polysorbate 60 (Twcen 60), polysorbate 40 (Twecn 40), polysorbate 20 (Tween 20), Brij 98, Brij 35, Simulsol-2599, Myrj-52, TritonX100, or Cemophor.

56. A method of inhibiting the sporulation of a mycotic agent, comprising contacting said mycotic agent with an effective amount of an antifungal agent, wherein said antifungal agent is formulated with a phospholipid and a surfactant, wherein said antifungal agent is selected from those listed in Table 1, and wherein said antifungal agent is adsorbed by the phospholipid membranes of the Spitzenkorper or Polarisome regions of the hypha of said mycotic agent.

57. The method of claim 56, wherein said mycotic agent is selected from the group consisting of *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, and

Epidermophyton floccusum, *Candida albicans*, *Dermatophytes*, *Malassezia furfur*, *Microsporum canis* *Trichophyton tonsurans*, *Microsporum audouini*, *Microsporum gypseum*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton interdigitalis*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton sulphureum*, *Trichophyton schoenleini*, *Trichophyton megnini*, *Trichophyton gallinae*, *Trichophyton crateriform*, *Trichomonas*, *Haemophilus vaginalis*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, and *Aspergillus clavatus*.

58. The method of claim 56 or 57, wherein said antifungal agent is from a class of antifungal agents selected from the group consisting of antimetabolites, macrolides, echinocadins, imidazoles, triazoles, benzylamines, echinocadins, griseofulvins, allylamines, polyenes, thiocarbamates, and halogenated phenol ethers.

59. The method of claim 58, wherein said antifungal agent is terbinafine.

60. The method of claim 58, wherein said antifungal agent is not terbinafine.

61. The method of claim 58, wherein said antifungal agent is fluconazole.

62. The method of claim 58, wherein said antifungal agent is voriconazole.

63. The method of claim 56 or 57, wherein said antifungal agent is formulated with Transfersome®.

64. The method of claim 56, wherein said antifungal agent is administered to a human in order to reduce the sporulation of a mycotic agent that has infected said human.

65. The method of claim 56, wherein said antifungal agent is administered to an animal in order to reduce the sporulation of a mycotic agent that has infected said animal.

66. The method of claim 56, wherein said antifungal agent is delivered to a plant in order to reduce the sporulation of a mycotic agent that has infected said plant.

67. The method of claim 56, wherein the formulation is a vesicular formulation.

68. The method of claim 56, wherein the molar ratio of phospholipid to surfactant (mol lipid / mol surfactant) is from about 1:2 to about 10:1.

69. The method of claim 56, wherein the formulation contains from about 1.0% to about 30.0% by weight phospholipid.

70. The method of claim 69, wherein the formulation contains from about 1.0% to about 50.0% by weight surfactant.

71. The method of claim 56, wherein the phospholipid is phosphatidylcholine.

72. The method of claim 56, wherein the surfactant is a nonionic surfactant selected from the group consisting of: polyoxyethylene-sorbitan-fatty acyl esters, polyoxyethylene-sorbitan-fatty ethers, polyhydroxyethylene-fatty monoacyl esters, polyhydroxyethylene-fatty diacyl esters, and polyhydroxyethylene-fatty ethers..

73. The method of claim 72, wherein the surfactant is polysorbate 80 (Tween 80), polysorbate 60 (Tween 60), polysorbate 40 (Tween 40), polysorbate 20 (Tween 20), Brij 98, Brij 35, Simulsol-2599, Myrj-52, TritonX100, or Cemophor.

74. A method of inhibiting the sporulation of a bacterium, comprising contacting said bacterium with an effective amount of an antibacterial agent, wherein said antibacterial agent is formulated with a phospholipid and a surfactant, and wherein said antibacterial agent is adsorbed by the phospholipid membranes of the bacterium.

75. The method of claim 74, wherein said antibacterial agent is selected from the group consisting of benzyl alcohol, methyl paraben ethanol, isopropanol, glutaraldehyde, formaldehyde, chlorine compounds, iodine compounds, hydrogen peroxide, peracetic acid, ethylene oxide, triclocarban, chlorhexidine, alexidine, triclosan, hexachlorophene, polymeric biguanides, formaldehyde, aminoglycoside antibiotics, glycopeptides, amphenicol antibiotics, ansamycin antibiotics, cephalosporins, cephamycins oxazolidinones, penicillins, quinolones, streptogamins, tetracyclins, and analogs thereof.

76. The method of claim 74, wherein said antibacterial agent is an antibiotic.

77. The method of claim 76, wherein said antibiotic is selected from the group consisting of aminoglycoside antibiotics, glycopeptides, amphenicol antibiotics, ansamycin antibiotics, cephalosporins, cephamycins oxazolidinones, penicillins, quinolones, streptogamins, tetracyclins, and analogs thereof. The method of claim 58, wherein said antibacterial agent is an antibiotic.

78. The method of claim 74, wherein said bacterium is selected from the group consisting of *E. coli*, *Klebsiella*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Pseudomonas*, *Clostridium*, *Enterococcus*, *Bacillus*, *Acinetobacter baumannii*, *M. tuberculosis*, *Chlamydia*, *N. gonorrhea*, *Shigella*, *Salmonella*, *Proteus*, *Gardnerella*, *Nocardia*, *Nocardia asteroides*, *Planococcus*, *Corynebacteria*, *Rhodococcus*, *Vibrio*, *Cholera*, *Treponema pallidum*, *Pseudomonas*, *Bordetella pertussis*, *Brucella*, *Franciscella tularensis*, *Helicobacter pylori*, *Leptospira interrogans*, *Legionella pneumophila*, *Yersinia*, *Pneumococcus*, *Meningococcus*, *Hemophilus influenza*, *Toxoplasma gondii*, *Compylobacteriosis*, *Moraxella catarrhalis*, *Donovanosis*, and *Actinomycosis*

79. The method of claim 74, wherein said antibacterial agent is administered to a human in order to reduce the sporulation of a bacterium that has infected said human.

80. The method of claim 79, wherein said bacterium is *Bacillus anthracis*.

81. The method of claim 79, wherein said bacterium is a mycoplasma.

82. The method of claim 81, wherein said mycoplasma is selected from the group consisting of *M. buccale*, *M. faucium*, *M. fermentans*, *M. Genitalium*, *M. hominis*, *M. lipophilum*, *M. oral*, *M. penetrans*, *M. pneumoniae*, *M. salivarium*, and *M. spermatophilum*.

83. The method of claim 82, wherein said antibacterial agent is an antibiotic selected from the group consisting of erythromycin, azithromycin, clarithromycin, tetracycline, doxycycline, minocycline, clindamycin, ofloxacin, and chloramphenicol.

84. The method of claim 74, wherein said antibacterial agent is administered to an animal in order to reduce the sporulation of a bacterium that has infected said animal.

85. The method of claim 74, wherein said antibacterial agent is delivered to a plant in order to reduce the sporulation of a bacterium that has infected said plant.

86. The method of claim 74, wherein the formulation is a vesicular formulation.

87. The method of claim 74, wherein the molar ratio of phospholipid to surfactant (mol lipid / mol surfactant) is from about 1:2 to about 10:1.

88. The method of claim 74, wherein the formulation contains from about 1.0% to about 30.0% by weight phospholipid.

89. The method of claim 88, wherein the formulation contains from about 1.0% to about 50.0% by weight surfactant.

90. The method of claim 74, wherein the phospholipid is phosphatidylcholine.

91. The method of claim 74, wherein the surfactant is a nonionic surfactant selected from the group consisting of: polyoxyethylene-sorbitan-fatty acyl esters, polyoxyethylene-sorbitan-fatty ethers, polyhydroxyethylene-fatty monoacyl esters, polyhydroxyethylene-fatty diacyl esters, and polyhydroxyethylene-fatty ethers..

92. The method of claim 91, wherein the surfactant is polysorbate 80 (Tween 80), polysorbate 60 (Tween 60), polysorbate 40 (Tween 40), polysorbate 20 (Tween 20), Brij 98, Brij 35, Simulsol-2599, Myrj-52, TritonX100, or Cemophor.

93. A method of treating inhalation anthrax in a human subject that has been exposed to *Bacillus anthracis* spores, said method comprising administering to said human subject a composition comprising an antibacterial agent that is formulated with a phospholipid and a surfactant, and wherein said antibacterial agent is adsorbed by the phospholipid membrane of said *Bacillus anthracis*.

94. A method of reducing the proliferation or viability of a mycotic agent comprising contacting said mycotic agent with an effective amount of a combination of antifungal agents, wherein one or more of the antifungal agents is/are formulated with a phospholipid and a surfactant, wherein one or more of the antifungal agents is/are selected

from those listed in Table 1, and wherein said antifungal agent is adsorbed by the phospholipid membranes of the Spitzenkorper or Polarisome regions of the hypha of said mycotic agent.

95. The method of claim 94 wherein said mycotic agent is selected from the group consisting of *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, and *Epidermophyton floccosum*, *Candida albicans*, *Dermatophytes*, *Malassezia furfur*, *Microsporum canis*, *Trichophyton tonsurans*, *Microsporum audouini*, *Microsporum gypseum*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton interdigitalis*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton sulphureum*, *Trichophyton schoenleini*, *Trichophyton megnini*, *Trichophyton gallinae*, *Trichophyton crateriform*, *Trichomonas* and *Haemophilus vaginalis*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, and *Aspergillus clavatus*, *Trypanosoma brucei*, and *Trypanosoma cruzi*.

96. The method of claim 94 or 95, wherein said antifungal agent is from a class of antifungal agents selected from the group consisting of antimetabolites, macrolides, echinocadins, imidazoles, triazoles, benzylamines, echinocadins, griseofulvins, allylamines, polyenes, thiocarbamates, and halogenated phenol ethers.

97. The method of claim 96, wherein said antifungal agent is terbinafine.

98. The method of claim 96, wherein said antifungal agent is not terbinafine.

99. The method of claim 96, wherein said antifungal agent is fluconazole.

100. The method of claim 96, wherein said antifungal agent is voriconazole.

101. The method of claim 94 or 95, wherein said antifungal agent is formulated with Transfersome®.

102. The method of claim 94 or 95, wherein said one or more antifungal agents exhibit synergy in reducing the proliferation or viability of a mycotic agent.

103. The method of claim 94, wherein said antifungal agent is administered to a human in order to reduce the proliferation or viability of a mycotic agent that has infected said human.

104. The method of claim 94, wherein said antifungal agent is administered to an animal in order to reduce the proliferation or viability of a mycotic agent that has infected said animal.

105. The method of claim 94, wherein said antifungal agent is delivered to a plant in order to reduce the proliferation or viability of a mycotic agent that has infected said plant.

106. The method of claim 94, wherein the formulation is a vesicular formulation.

107. The method of claim 94, wherein the molar ratio of phospholipid to surfactant (mol lipid / mol surfactant) is from about 1:2 to about 10:1.

108. The method of claim 94, wherein the formulation contains from about 1.0% to about 30.0% by weight phospholipid.

109. The method of claim 94, wherein the formulation contains from about 1.0% to about 50.0% by weight surfactant.

110. The method of claim 94, wherein the phospholipid is phosphatidylcholine.

111. The method of claim 94, wherein the surfactant is a nonionic surfactant selected from the group consisting of: polyoxyethylene-sorbitan-fatty acyl esters, polyoxyethylene-sorbitan-fatty ethers, polyhydroxyethylene-fatty monoacyl esters, polyhydroxyethylene-fatty diacyl esters, and polyhydroxyethylene-fatty ethers.

112. The method of claim 111, wherein the surfactant is polysorbate 80 (Tween 80), polysorbate 60 (Tween 60), polysorbate 40 (Tween 40), polysorbate 20 (Tween 20), Brij 98, Brij 35, Simulsol-2599, Myrj-52, TritonX100, or Cemophor.

113. A method of preventing the development of inhalation anthrax in a human subject that has been exposed to *Bacillus anthracis* spores, said method comprising

administering to said human subject a composition comprising an antibacterial agent that is formulated with a phospholipid and a surfactant, and wherein said antibacterial agent is adsorbed by the phospholipid membrane of said *Bacillus anthracis*.

114. A method of treating tuberculosis in a human subject that has been infected with *Mycobacterium tuberculosis*, said method comprising administering to said human subject a composition comprising an antibacterial agent that is formulated with a phospholipid and a surfactant, and wherein said antibacterial agent is adsorbed by the phospholipid membrane of said *Mycobacterium tuberculosis*.

115. A method of treating pneumonia in a human subject that has been infected with *Mycoplasma pneumoniae*, said method comprising administering to said human subject a composition comprising an antibacterial agent that is formulated with a phospholipid and a surfactant, and wherein said antibacterial agent is adsorbed by the phospholipid membrane of said *Mycoplasma pneumoniae*

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2009/051593

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/107 A61K31/137 A61K47/24 A61K47/44 A61P31/10
A61P31/04 A61P33/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 101 273 971 A (SHAOXING UNIVERSITY [CN]) 1 October 2008 (2008-10-01)	1, 3, 5-6, 9-18, 56, 58, 60-61, 64-73
Y	abstract	1-32, 56-73
X	WO 99/61001 A1 (RTP PHARMA INC [US]) 2 December 1999 (1999-12-02)	1, 3, 5, 9-18, 56, 58, 60, 64-73
Y	abstract formulation 2-D; page 7; table II claims 1-13	1-32, 56-73
	----- -/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 January 2010

Date of mailing of the international search report

28/01/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Garabatos-Perera, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/051593

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/042059 A1 (MEDIQUEST THERAPEUTICS INC [US]; DECHOW FREDERICK J [US]) 20 April 2006 (2006-04-20)	1,3-5, 9-14, 16-18, 56, 58-60, 64-69, 71-73 1-32, 56-73
Y	abstract page 13, lines 10-13 page 20, line 34 - page 21, line 22; examples 121-15 claims 1,13,20,21,22	
X	EP 0 649 660 A2 (HOECHST AG [DE]) 26 April 1995 (1995-04-26)	1,3,5, 9-13, 16-18, 56,58, 60, 64-68, 71-73 1-32, 56-73
Y	abstract page 5, line 10 - line 22 page 10; example 26 claims 1-6	
X	CA 2 133 177 C (AMERICAN HOME PROD [US]) 17 August 2004 (2004-08-17)	1-3,5, 9-18, 56-58, 60,64-73 1-32, 56-73
Y	abstract page 4, line 11 - line 16 page 7, line 4 - page 8, line 10 page 9 - page 18; examples 1-5 claims 1-14	
X	WO 2006/029074 A2 (PIEDMONT PHARMACEUTICALS LLC [US]; CAMPBELL WILLIAM R [US]) 16 March 2006 (2006-03-16)	33-37, 44, 47-55, 74-79, 84-92 33-55, 74-115
Y	abstract page 15 - page 16; example 6 claims 1-14	
X	WO 2006/102768 A1 (ALPHARX INC [CA]; SCHWARZ JOSEPH [CA]; WEISSPAPIR MICHAEL [CA]) 5 October 2006 (2006-10-05)	33-36, 40,44, 48-55, 74-77, 79,84-92 33-55, 74-115
Y	abstract page 8, line 1 - line 10 page 16; example 2; table 1 page 18; examples 5-6,8-10; table 3 claims 1-8	
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/051593

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PONS M ET AL: "ENROFLOXACIN LOADED LIPOSOMES OBTAINED BY HIGH SPEED DISPERSION METHOD" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN, TOKYO, JP, vol. 43, no. 6, 1 June 1995 (1995-06-01), pages 983-987, XP000515136 ISSN: 0009-2363	33-38, 44, 46-54, 74-79, 81,84-91
Y	abstract page 983, left-hand column, line 1 - line 6 page 986, left-hand column, line 49 - line 51	33-55, 74-115
X	WO 03/092621 A2 (FERNDAL LAB INC [US]; PATEL PRAVIN M [US]) 13 November 2003 (2003-11-13)	33-36, 44, 47-51, 53-55, 74-77, 79, 84-88, 90-91
Y	abstract page 4, line 18 - line 24 page 10; table 2 claims 1,3,7-10	33-55, 74-115
X	EP 0 257 454 A1 (MORISHITA PHARMA [JP]) 2 March 1988 (1988-03-02)	19-20, 22,25-32
Y	abstract page 8, line 11 - line 17 page 11; example 7 experiment 1; page 12	1-32, 56-73
Y	US 2004/105881 A1 (CEVC GREGOR [DE] ET AL) 3 June 2004 (2004-06-03) abstract paragraphs [0002], [0015] - [0020], [0142], [0166], [0175] page 19 - page 22; examples 1-129 claims 1,54	1-115
Y	US 6 165 500 A (CEVC GREGOR [DE]) 26 December 2000 (2000-12-26) abstract column 21, line 33 - column 22, line 22 column 24, line 48 - line 58 column 30, line 53 - line 58 column 56; examples 40-49 column 57; examples 50-61 column 59; examples 108-119 column 68; examples 175-215 column 69; examples 216-235 claims 1-35	1-115
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2009/051593

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	celticpharma: "CELTIC PHARMA ANNOUNCES INITIATION OF PHASE II CLINICAL TRIAL FOR TDT-067, A TREATMENT FOR ONYCHOMYCOSIS" celticpharma 15 October 2007 (2007-10-15), XP002562906 Retrieved from the Internet: URL: http://www.celticpharma.com/news/pr/relase_101507.pdf [retrieved on 2010-01-13] the whole document	1-115
A	US 2003/235541 A1 (MAIBACH HOWARD I [US] ET AL) 25 December 2003 (2003-12-25) paragraphs [0001], [0003], [0028] claims 1-94	1-115
A	GUPTA A K ET AL: "Antifungal agents: An overview. Part II" JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF DERMATOLOGY, C.V. MOSBY, ST. LOUIS, MO, US, vol. 30, no. 6, 1 June 1994 (1994-06-01), pages 911-933, XP025849020 ISSN: 0190-9622 [retrieved on 1994-06-01] the whole document	1-115
A	ELEWSKI BONI E: "Onychomycosis: Pathogenesis, diagnosis, and management" CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS, vol. 11, no. 3, July 1998 (1998-07), pages 415-429, XP002562907 ISSN: 0893-8512 the whole document	1-115
A	CARTER E L: "Antibiotics in cutaneous medicine: an update" SEMINARS IN CUTANEOUS MEDICINE AND SURGERY, W.B. SAUNDERS, PHILADELPHIA, US, vol. 22, no. 3, 1 September 2003 (2003-09-01), pages 196-211, XP004666259 ISSN: 1085-5629 the whole document	1-115
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2009/051593

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FEINGOLD D S ET AL: "Antibacterial therapy" JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF DERMATOLOGY, C.V. MOSBY, ST. LOUIS, MO, US, vol. 14, no. 4, 1 April 1986 (1986-04-01), pages 535-548, XP025596722 ISSN: 0190-9622 [retrieved on 1986-04-01] the whole document	1-115
A	HEATHER BENSON: "Transfersomes for transdermal drug delivery" EXPERT OPINION ON DRUG DELIVERY, ASHLEY PUBLICATIONS, GB, vol. 3, no. 6, 1 November 2006 (2006-11-01), pages 727-737, XP009127795 ISSN: 1742-5247 the whole document	1-115
A	RAI KAVITA ET AL: "Transfersomes: self-optimizing carriers for bioactives" PDA JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCE AND TECHNOLOGY, BETHESDA, MD, US, vol. 62, no. 5, 1 September 2008 (2008-09-01), pages 362-379, XP009127790 ISSN: 1079-7440 the whole document	1-115

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2009/051593

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
CN 101273971 A	01-10-2008	NONE	
WO 9961001 A1	02-12-1999	AT 259220 T AU 764001 B2 AU 4217599 A CA 2333648 A1 CN 1311666 A DE 69914742 D1 DE 69914742 T2 DK 1079808 T3 EP 1079808 A1 ES 2216517 T3 HK 1039458 A1 JP 2002516267 T SE 0004312 A	15-02-2004 07-08-2003 13-12-1999 02-12-1999 05-09-2001 18-03-2004 25-11-2004 07-06-2004 07-03-2001 16-10-2004 01-09-2006 04-06-2002 18-01-2001
WO 2006042059 A1	20-04-2006	AU 2005294216 A1 BR PI0512583 A CA 2567575 A1 EP 1796632 A1 JP 2008515911 T KR 20070072482 A US 2006110342 A1	20-04-2006 25-03-2008 20-04-2006 20-06-2007 15-05-2008 04-07-2007 25-05-2006
EP 0649660 A2	26-04-1995	CA 2134293 A1 DE 4336434 A1 JP 7187995 A	27-04-1995 27-04-1995 25-07-1995
CA 2133177 C	17-08-2004	BR 9403948 A CA 2133177 A1 CN 1108931 A IL 111007 A JP 3807753 B2 JP 7196519 A TW 420607 B	13-06-1995 31-03-1995 27-09-1995 15-06-1998 09-08-2006 01-08-1995 01-02-2001
WO 2006029074 A2	16-03-2006	AU 2005282571 A1 BR PI0514898 A CA 2579805 A1 EP 1784164 A2 JP 2008512383 T US 2008124385 A1	16-03-2006 24-06-2008 16-03-2006 16-05-2007 24-04-2008 29-05-2008
WO 2006102768 A1	05-10-2006	US 2006222716 A1	05-10-2006
WO 03092621 A2	13-11-2003	AU 2003232044 A1	17-11-2003
WO 03092621 A2		US 2009148511 A1 US 2003215493 A1	11-06-2009 20-11-2003
EP 0257454 A1	02-03-1988	JP 63048214 A	29-02-1988
US 2004105881 A1	03-06-2004	US 2009155235 A1 US 2007031483 A1	18-06-2009 08-02-2007
US 6165500 A	26-12-2000	JP 3765579 B2 JP 2006052226 A	12-04-2006 23-02-2006

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2009/051593

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2003235541 A1	25-12-2003	AU 2003247617 A1	06-01-2004
		EP 1558228 A1	03-08-2005
		WO 2004000291 A1	31-12-2003

**MÉTODOS PARA REDUCIR LA PROLIFERACIÓN Y VIABILIDAD DE LOS
AGENTES MICROBIANOS**

1. PRIORIDAD

[0001] Esta solicitud reclama el beneficio de la Solicitud Provisional de E.U. No. 61/150,288, presentada el 5 de febrero de 2009, cuyo contenido se incorpora por la presente para referencia en su totalidad.

2. CAMPO DE LA INVENCION

[0002] La invención se relaciona con formulaciones de un agente antimicrobiano, un lípido y, opcionalmente, un surfactante, y los usos de las mismas para reducir la proliferación y viabilidad de los agentes microbianos.

3. ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0003] El tratamiento de diversas enfermedades en humanos, animales y plantas a menudo se dificulta por la presencia de barreras que tienen una baja permeabilidad a los agentes terapéuticos. La piel, por ejemplo, es bastante impenetrable, y por ello muchos agentes terapéuticos comunes deben aplicarse de manera parenteral, es decir, a través de administración intravenosa, intramuscular, o intradérmica. Las uñas de las manos y de los pies también sirven como barreras en el tratamiento de la onicomycosis, una infección micótica de las uñas de manos y pies que tiene como resultado el engrosamiento, decoloración y separación de las uñas y el levantamiento de las uñas del lecho ungueal. En el caso de las infecciones bacterianas, las bacterias gram-negativas, micobacterias y micoplasmas son excepcionalmente exitosos en sobrevivir en presencia de compuestos tóxicos dado que producen barreras de permeabilidad efectiva, que comprenden la membrana externa y la pared celular que contiene ácidos micólicos, en la superficie celular. Además, el transporte de diferentes agentes hacia los tejidos vegetales está condicionado a limitaciones aún más severas debido a la barrera de alta permeabilidad de las capas cuticulares de cera. De esta manera, el suministro no invasivo de agentes terapéuticos a través de las barreras biológicas sería favorable para tratar varias enfermedades.

4. SUMARIO DE LA DESCRIPCIÓN

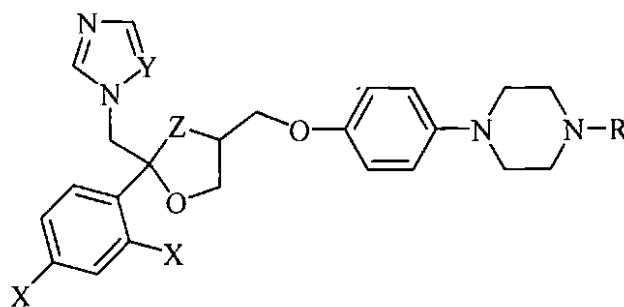
[0004] El solicitante ha determinado sorprendentemente que la eficacia de acción de un agente antimicrobiano puede potenciarse de manera significativa por su formulación con lípidos y, opcionalmente, surfactantes apropiados. En un ejemplo, el solicitante ha determinado que la acción de un agente antimicótico puede acelerarse (por ejemplo, hay un tiempo más rápido de eliminación) y que un agente antimicótico puede tener incluso un mecanismo de acción diferente cuando se presenta en tales formulaciones. El solicitante también ha determinado que tales formulaciones antimicóticas tienen como resultado una distribución más uniforme de un agente antimicótico completamente en un agente micótico y, de esta manera, conducen a una eliminación más extensa del hongo. El solicitante ha determinado además que tales formulaciones antimicóticas pueden conducir a una disminución en la esporulación de los agentes micóticos. Estos hallazgos permiten que otros agentes antimicrobianos se formulen con los lípidos, y opcionalmente, surfactantes apropiados para potenciar su actividad y, en consecuencia, permitir el uso de agentes pobremente activos de otro modo para nuevos regímenes de tratamiento. En una modalidad, la eficacia de la acción de un agente antimicrobiano puede potenciarse por su formulación en una partícula basada en lípidos.

[0005] En este documento se proporcionan formulaciones antimicrobianas que pueden utilizarse para reducir la proliferación o la viabilidad de un agente microbiano, incluyendo hongos, bacterias, y micoplasmas. Por ejemplo, las formulaciones se utilizan para inhibir la esporulación de un agente microbiano. Las formulaciones también se utilizan para identificar compuestos por su actividad antibacteriana. Las formulaciones proporcionadas en este documento comprenden uno o más agentes antimicrobianos, uno o más lípidos y, opcionalmente, uno o más surfactantes en un portador farmacéuticamente aceptable.

[0006] En este documento se proporcionan ejemplos de agentes antimicrobianos que pueden formularse de manera eficaz para tratar a un humano, un animal, o una planta que se han infectado con un agente microbiano, incluyendo hongos, bacterias, y micoplasmas.

[0007] Ejemplos específicos de antimicóticos incluyen, pero no se limitan a, 5-fluorocitosina, Abafungina, Acrisorcina, Amorolfina, Albaconazol, Albendazol, Amorolfina, Anfotericina B, Anidulafungina, Arasertaconazol, Azitromicina, Becliconazol, Benzoditiazol, Bifonazol, Butenafina, Butoconazol, Calbistrina, Caspofungina, Cloroxina, Clorfenesina, Ciclopiroxolamina, Ciclopirox, Cioteronel, Clotrimazol, Croconazol, Citoporinas, Desoximulundocandina, Eberconazol, Econazol, Efungumab, Fenticonazol, Glucósidos

flavonoides, Fluconazol, Flutrimazol, Flucitosina, Fosfluconazol, Genaconazol, Violeta de genciana, Griseofulvina, Griseofulvina-PEG, Haloprogina, Hidroxi itraconazol, Isoconazol, Itraconazol, Ketoconazol, Lanoconazol, Letrazuril, Liranaftato, Luliconazol, Micafungina, Miconazol, Ácido micofenólico, Naftifina, N-clorotaurina, Natamicina, Nitazoxanida, Antimicóticos basados en nitro-etileno, Nistatina, Omoconazol, Oxiconazol, Macrólido poliénico, Posaconazol, Pramiconazol, Análogos de quinolonas, Rapamicina, Ravuconazol, Rilopirox, Samidazol, Sertaconazol, Sitamaquina, Sordaricina, Escualestatina, Escualeno, un Inhibidor de Escualina Expoxidasa, Sulconazol, Sultriecina, Tafenoquina, Terbinafina, Terconazol, Tioconazol, Tolnaftato, y Voriconazol, o un compuesto de la Fórmula I:



(I)

o un solo enantiómero, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de diastereómeros de los mismos; o un solvato, hidrato, o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; donde R es alquilo C₁₋₁₂, acilo C₁₋₁₂, o heteroarilo-arilo C₆₋₁₄; X es halo; Y es N o CH; y Z es CH₂ u O, o las combinaciones de cualquiera de los anteriores. En ciertas modalidades, las formulaciones antimicóticas proporcionadas en este documento comprenden uno de itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos; uno o más fosfolípidos y, opcionalmente, uno o más surfactantes no iónicos. En una modalidad de la invención, dos o más agentes antimicóticos pueden formularse en conjunto. La descripción se relaciona con formulaciones, tales como soluciones, suspensiones, geles, geles fluidos, emulsiones, geles en emulsión, lociones, ungüentos, soluciones que forman películas, cremas, rocíos, y lacas. En una modalidad, las formulaciones antimicóticas proporcionadas en este documento comprenden un agente antimicótico que es de una clase de agentes antimicóticos que incluyen, pero no se limitan a, antimetabolitos, macrólidos, equinocadinas, imidazoles, triazoles, bencilaminas, equinocadinas, griseofulvinas, alilaminas, polienos, tiocarbamatos, y éteres halogenados de fenol.

[0008] Las formulaciones antimicóticas proporcionadas en este documento facilitan la captación del antimicótico por las membranas de fosfolípidos de la hifa de un agente micótico. En ciertas modalidades, las formulaciones antimicóticas facilitan la captación del antimicótico por las regiones de Spitzenkörper o del Polarisoma de la hifa de un agente micótico. Las modalidades proporcionadas en este documento son útiles en preparaciones para la aplicación, administración y/o transporte del antimicótico, especialmente para propósitos medicinales o biológicos, hacia y a través de las barreras y constricciones, tales como las membranas de fosfolípidos de las regiones de Spitzenkörper o del Polarisoma de la hifa de un agente micótico.

[0009] En particular, la descripción abarca métodos para reducir la proliferación o la viabilidad de un agente micótico, que comprenden poner en contacto el agente micótico con una cantidad efectiva de un agente antimicótico, en donde el agente antimicótico se formula con un lípido y un surfactante, y en donde el agente antimicótico se adsorbe por las membranas de fosfolípidos de las regiones de Spitzenkörper o del Polarisoma de la hifa del agente micótico. La descripción también abarca métodos para inhibir la esporulación de un agente micótico, que comprenden poner en contacto el agente micótico con una cantidad efectiva de uno o más agentes antimicóticos, en donde el agente antimicótico se formula con un lípido y un surfactante, y en donde el agente antimicótico se adsorbe por las membranas de fosfolípidos de las regiones de Spitzenkörper o del Polarisoma de la hifa del agente micótico. La descripción abarca además métodos para identificar compuestos por su actividad antimicótica, que comprenden poner en contacto un agente micótico con una cantidad efectiva de un compuesto, en donde el compuesto se formula con un lípido y un surfactante, y detectar una reducción en la proliferación o la viabilidad del agente micótico, en donde el compuesto se adsorbe por las membranas de fosfolípidos de las regiones de Spitzenkörper o del Polarisoma de la hifa del agente micótico.

[0010] Ejemplos específicos de agentes micóticos incluyen, pero no se limitan a, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Dermatophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, y *Epidermophyton floccosum*, *Candida albicans*, *Malassezia furfur*, *Microsporum canis*, *Trichophyton tonsurans*, *Microsporum audouini*, *Microsporum gypseum*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton interdigitalis*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton sulphureum*, *Trichophyton schoenleini*, *Trichophyton megnini*, *Trichophyton gallinae*, *Trichophyton*

crateriform, *Trichomonas* y *Haemophilus vaginalis*, *Trypanosoma brucei*, y *Trypanosoma cruzi*. Ejemplos adicionales de agentes micóticos pueden encontrarse en la Sección 4.1.1.

[0011] En este documento, también se proporcionan formulaciones antibacterianas que pueden utilizarse para reducir la proliferación o la viabilidad de los agentes bacterianos. Las formulaciones, por ejemplo, pueden comprender uno o más agentes antibacterianos, uno o más lípidos y, opcionalmente, uno o más surfactantes en un portador farmacéuticamente aceptable, en donde el antibacteriano es alcohol bencílico, etanol de metil parabeno, isopropanol, glutaraldehído, formaldehído, un compuesto de cloro, y un compuesto de yodo, peróxido de hidrógeno, ácido peracético, óxido de etileno, triclocarbano, clorhexidina, alexidina, triclosán, hexaclorofeno, biguanidas poliméricas, formaldehído, antibióticos aminoglicósidos, glucopéptidos, antibióticos de anfenicol, antibióticos de ansamicina, cefalosporinas, oxazolidinonas cefamicinas, penicilinas, quinolonas, estreptogaminas, tetraciclinas, y análogos de los mismos. En una modalidad, el agente antibacteriano es un antibiótico. Ejemplos específicos de antibióticos incluyen, pero no se limitan a, antibióticos aminoglicósidos, glucopéptidos, antibióticos de anfenicol, antibióticos de ansamicina, cefalosporinas, oxazolidinonas cefamicinas, penicilinas, quinolonas, estreptogaminas, tetraciclinas, y análogos de los mismos.

[0012] Las formulaciones antibacterianas proporcionadas en este documento facilitan la captación del antibacteriano por las membranas de fosfolípidos de una bacteria. En una modalidad, las formulaciones antibacterianas se utilizan para inhibir la esporulación de una bacteria. Las modalidades proporcionadas en este documento son útiles en preparaciones para la aplicación, administración y/o transporte del antibacteriano, especialmente para propósitos medicinales o biológicos, hacia y a través de las barreras y constricciones, tales como las membranas fosfolípidos de una bacteria.

[0013] En particular, la descripción abarca métodos para reducir la proliferación o la viabilidad de una bacteria, que comprenden poner en contacto la bacteria con una cantidad efectiva de uno o más agentes antibacterianos, en donde el agente antibacteriano se formula con un lípido y, opcionalmente, un surfactante, y en donde el agente antibacteriano se adsorbe por las membranas de fosfolípidos de la bacteria. La descripción también abarca métodos para inhibir la esporulación de una bacteria, que comprenden poner en contacto la bacteria con una cantidad efectiva de un agente antibacteriano, en donde el agente antibacteriano se formula con un lípido y un surfactante, y en donde el agente antibacteriano se adsorbe por las membranas de fosfolípidos de la bacteria. Ejemplos específicos de

bacterias incluyen, pero no se limitan a, *E. coli*, *Klebsiella*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Pseudomonas*, *Clostridium*, *Enterococcus*, *Bacillus*, *Acinetobacter baumannii*, *M. tuberculosis*, *Chlamydia*, *N. gonorrhea*, *Shigella*, *Salmonella*, *Proteus*, *Gardnerella*, *Nocardia*, *Nocardia asteroides*, *Planococcus*, *Corynebacteria*, *Rhodococcus*, *Vibrio*, *Cholera*, *Treponema pallidum*, *Pseudomonas*, *Bordetella pertussis*, *Brucella*, *Francisella tularensis*, *Helicobacter pylori*, *Leptospira interrogans*, *Legionella pneumophila*, *Yersinia*, *Pneumococcus*, *Meningococcus*, *Hemophilus influenza*, *Toxoplasma gondii*, *Compylobacteriosis*, *Moraxella catarrhalis*, *Donovanosis*, y *Actinomyces*. Ejemplos adicionales de bacterias pueden encontrarse en este documento, en la Sección 4.1.2.

[0014] En una modalidad, la bacteria es una micobacteria. En una modalidad específica, la micobacteria es *Mycobacterium tuberculosis*. Ejemplos de antibacterianos que pueden utilizarse para inhibir la proliferación o la viabilidad de *Mycobacterium tuberculosis* incluyen, pero no se limitan a, Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida, Etambutol, y Estreptomina.

[0015] En otra modalidad, la bacteria es un micoplasma. Ejemplos de micoplasmas incluyen, pero no se limitan a, *Mycoplasma (M.) buccale*, *M. faucium*, *M. fermentans*, *M. Genitalium*, *M. hominis*, *M. lipophilum*, *M. oral*, *M. penetrans*, *M. pneumoniae*, *M. salivarium*, o *M. spermatophilum*. Ejemplos de agentes, en particular antibióticos, que pueden utilizarse para inhibir la proliferación o la viabilidad de un micoplasma incluyen, pero no se limitan a, eritromicina, azitromicina, claritromicina, tetraciclina, doxiciclina, minociclina, clindamicina, ofloxacina, y cloramfenicol.

[0016] Muchos ensayos bastante conocidos en la técnica pueden utilizarse para valorar la proliferación y la viabilidad de los agentes microbianos después de la exposición a las formulaciones proporcionadas en este documento. Por ejemplo, la proliferación de los agentes microbianos puede analizarse al medir la incorporación de Bromodesoxiuridina (BrdU), incorporación de timidina (³H), por conteo celular directo, o al detectar cambios en la transcripción, traducción o la actividad de genes conocidos tales como proto-oncogenes (por ejemplo, fos, myc) o marcadores del ciclo celular (Rb, cdc2, ciclina A, D1, D2, D3, E, etc). Los niveles de tal proteína y mRNA y la actividad pueden determinarse por cualquier método bien conocido en la técnica. Por ejemplo, la proteína puede cuantificarse por métodos conocidos de inmunodiagnóstico, tales como ELISA, hibridación tipo Western o inmunoprecipitación al utilizar anticuerpos, incluyendo anticuerpos disponibles

comercialmente. El mRNA puede cuantificarse al utilizar métodos que se conocen bien y son rutinarios en la técnica, por ejemplo, al utilizar análisis tipo northern, protección contra RNasas, o reacción en cadena de la polimerasa en relación con transcripción inversa.

[0017] La viabilidad celular puede valorarse al utilizar tinción de azul de tripano u otros marcadores de muerte o viabilidad celular conocidos en la técnica. En una modalidad específica, el nivel de ATP celular se mide para determinar la viabilidad celular. En modalidades específicas, la viabilidad celular se mide en períodos de tres días y de siete días al utilizar un ensayo estándar en la técnica, tal como el CellTiter-Glo Assay Kit (Promega) que mide los niveles de ATP intracelular. Una reducción en el ATP celular es indicio de un efecto citotóxico. En otra modalidad específica, la viabilidad celular puede medirse en el ensayo de captación de rojo neutro. En otras modalidades, la observación visual para cambios morfológicos puede incluir alargamiento, granularidad, formación de vacuolas, células con bordes irregulares, una apariencia membranosa, redondeo, desprendimiento de la superficie del pozo, u otros cambios. A estos cambios se les da una designación de T (100% tóxico), PVH (parcialmente tóxico-muy fuerte-80%), PH (parcialmente tóxico-fuerte-60%), P (parcialmente tóxico-40%), Ps (parcialmente tóxico-ligero-20%), o 0 (sin toxicidad-0%), lo que se conforma al grado de citotoxicidad observada. Una concentración inhibitoria (citotóxica) de células al 50% (IC_{50}) se determina por un análisis de regresión de estos datos.

[0018] Cualquier ensayo bien conocido en la técnica puede utilizarse para determinar el conteo de esporas de los agentes microbianos después de la exposición a las formulaciones proporcionadas en este documento. Por ejemplo, el conteo de esporas microbianas viables puede medirse por conteo de colonias, luego el conteo total de esporas microbianas puede medirse por conteo microscópico directo, y los procedimientos para ello se describen en más detalle en la Sección 4.9. La proporción del conteo de esporas microbianas viables a totales produce la fracción de esporas que permanecen viables dentro de una muestra dada.

[0019] En una modalidad, las formulaciones proporcionadas en este documento se administran a un humano con el fin de reducir la proliferación o la viabilidad de un agente microbiano que ha infectado al humano. En otra modalidad, las formulaciones proporcionadas en este documento se administran a un animal con el fin de reducir la proliferación o la viabilidad de un agente microbiano que ha infectado al animal. Todavía en otra modalidad, las formulaciones proporcionadas en este documento se suministran a una planta con el fin de reducir la proliferación o la viabilidad de un agente microbiano que ha infectado a la planta.

[0020] En una modalidad, las formulaciones proporcionadas en este documento se administran a un humano con el fin de reducir la esporulación de un agente microbiano que ha infectado al humano. En otra modalidad, las formulaciones proporcionadas en este documento se administran a un animal con el fin de reducir la esporulación de un agente microbiano que ha infectado al animal. Todavía en otra modalidad, las formulaciones proporcionadas en este documento se suministran a una planta con el fin de reducir la esporulación de un agente microbiano que ha infectado a la planta.

[0021] Las formulaciones pueden administrarse a un humano o animal en forma tópica, incluyendo el suministro a través de mucosas. El suministro a través de mucosas incluye el suministro pulmonar, orofaríngeo, genitourinario, ocular, y nasal. La administración pulmonar puede emplearse, por ejemplo, por el uso de un inhalador o nebulizador, y la formulación con un agente de atomización, o a través de perfusión en un surfactante pulmonar de fluorocarbono o sintético. En ciertas modalidades, las formulaciones proporcionadas en este documento pueden formularse como un supositorio, con aglutinantes y portadores tradicionales tales como triglicéridos.

[0022] En una modalidad, las formulaciones proporcionadas en este documento se liofilizan para hacer posible el suministro pulmonar. Las formulaciones proporcionadas en este documento pueden liofilizarse al mezclar la formulación con un diluyente para formar una composición líquida y luego liofilizar la composición líquida para formar un liofilizado. Las formulaciones pueden liofilizarse por cualquier método conocido en la técnica para liofilizar un líquido.

[0023] En una modalidad, las formulaciones proporcionadas en este documento se administrarán o suministrarán durante un período de diez a doce semanas. En otra modalidad, las formulaciones se administran o suministran durante un espacio de tiempo prolongado, de hasta cuarenta y ocho semanas. La formulación se administrará o suministrará durante un espacio de tiempo para que resulte en una tasa de remisión microbiana, preferiblemente mayor a alrededor de 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, o 99% en un sujeto.

[0024] Ejemplos de formulaciones basadas en lípidos que pueden utilizarse en los métodos descritos en este documento incluyen, pero no se limitan a, emulsiones, nanoemulsiones, vesículas, liposomas, micelas, microesferas, nanoesferas, emulsiones, discos de lípidos, y conglomerados de lípidos inespecíficos.

[0025] Las formulaciones proporcionadas en este documento pueden tener un intervalo de proporciones de lípido a surfactante. Las proporciones pueden expresarse en función de términos molares (mol de lípido/mol de surfactante). La proporción molar de lípido a surfactante en las formulaciones proporcionadas en este documento puede ser de alrededor de 1:2 a alrededor de 10:1. En ciertas modalidades, la proporción es de alrededor de 1:1 a alrededor de 2:1, de alrededor de 2:1 a alrededor de 3:1, de alrededor de 3:1 a alrededor de 4:1, de alrededor de 4:1 a alrededor de 5:1, o de alrededor de 5:1 a alrededor de 10:1. En modalidades específicas, la proporción de lípido a surfactante es de alrededor de 1.0, alrededor de 1.25, alrededor de 1.5, alrededor de 1.75, alrededor de 2.0, alrededor de 2.5, alrededor de 3.0, o alrededor de 4.0.

[0026] Las formulaciones proporcionadas en este documento pueden tener proporciones variables de antimicrobiano a lípido. Las proporciones pueden expresarse en función de proporciones molares (mol de antimicrobiano/mol de lípido). La proporción molar de antimicrobiano a lípido en las formulaciones proporcionadas en este documento puede ser de alrededor de 1:50 a alrededor de 50:1, de alrededor de 1:25 a alrededor de 25:1, de alrededor de 1:10 a alrededor de 10:1, de alrededor de 1:5 a alrededor de 5:1, de alrededor de 1:50 a alrededor de 50:1, o de alrededor de 0.2:1 a alrededor de 2:1. En ciertas modalidades, la relación es de alrededor de 0.2:1 a alrededor de 0.7:1, de alrededor de 0.7:1 a alrededor de 1.2:1, de alrededor de 1.2:1 a alrededor de 1.7:1, o de alrededor de 1.7:1 a alrededor de 2:1.

[0027] En algunas modalidades, el lípido en las formulaciones proporcionadas en este documento es un fosfolípido. En una modalidad, la proporción de fosfolípido a surfactante es 1/1 a 5/1 p/p. En otra modalidad, la formulación contiene 2.0-10.0% en peso de fosfolípido. En una modalidad más específica, la formulación contiene 1.0-5.0% en peso de surfactante. En una modalidad particular, el fosfolípido es fosfatidilcolina.

[0028] En una modalidad, el surfactante es un surfactante no iónico seleccionado del grupo que consiste en: sorbitanos de polioxietileno, estearatos de polihidroxietileno o lauriléteres de polihidroxietileno. En una modalidad más específica, el surfactante es polisorbato 80 (Tween 80).

[0029] En algunas modalidades, las formulaciones proporcionadas en este documento comprenden de alrededor de 1 a alrededor de 20 mg del antimicrobiano. Por ejemplo, las formulaciones pueden comprender alrededor de 1, alrededor de 2, alrededor de 3, alrededor de 4, alrededor de 5, alrededor de 6, alrededor de 7, alrededor de 8, alrededor de 9, alrededor de 10, alrededor de 11, alrededor de 12, alrededor de 13, alrededor de 14, alrededor de 15,

alrededor de 16, alrededor de 17, alrededor de 18, alrededor de 19, o alrededor de 20 mg del antimicrobiano.

[0030] En algunas modalidades, las formulaciones proporcionadas en este documento comprenden de alrededor de 1 a alrededor de 500 µg del antimicrobiano. Por ejemplo, las formulaciones pueden comprender alrededor de 1, alrededor de 25, alrededor de 50, alrededor de 75, alrededor de 100, alrededor de 125, alrededor de 150, alrededor de 175, alrededor de 200, alrededor de 225, alrededor de 250, alrededor de 275, alrededor de 300, alrededor de 325, alrededor de 350, alrededor de 375, alrededor de 400, alrededor de 425, alrededor de 450, alrededor de 475, o alrededor de 500 µg del antimicrobiano.

[0031] En ciertas modalidades, las formulaciones proporcionadas en este documento forman vesículas u otros agregados extensos de superficie (ESAs), en donde las preparaciones vesiculares tienen una capacidad de penetración mejorada a través de las barreras semipermeables. Aunque no se limitan a ningún mecanismo de acción, las formulaciones proporcionadas en este documento son capaces de formar vesículas caracterizadas por su capacidad de deformación y/o adaptabilidad. La capacidad de deformación y/o adaptabilidad de las vesículas permite que las vesículas penetren los poros de la piel y/o uñas y suministren el antimicrobiano al sitio de la infección en una cantidad suficiente para tratar la infección. La capacidad de deformación y/o adaptabilidad de las vesículas también permite que un antimicótico se adsorba por las membranas de fosfolípidos de las regiones de Spitzenkörper o del Polarisoma de la hifa de un agente micótico. La capacidad de deformación y/o adaptabilidad de las vesículas también permite que un antibacteriano se adsorba por las membranas de fosfolípidos de una bacteria. La adaptabilidad o capacidad de deformación de las vesículas puede determinarse por la capacidad de las vesículas para penetrar una barrera con poros que tienen un diámetro promedio de poro de por lo menos 50% inferior al diámetro promedio de la vesícula antes de la penetración.

[0032] La descripción abarca además un método para tratar el ántrax por inhalación en un sujeto humano que se ha expuesto a esporas de *Bacillus anthracis*, el método comprende administrar al sujeto humano una composición que comprende un agente antibacteriano que se formula con un lípido y un surfactante, y en donde el agente antibacteriano se adsorbe por la membrana de fosfolípidos del *Bacillus anthracis*.

[0033] La descripción también abarca un método para prevenir el desarrollo de ántrax por inhalación en un sujeto humano que se ha expuesto a esporas de *Bacillus anthracis*, el

método comprende administrar al sujeto humano una composición que comprende un agente antibacteriano que se formula con un lípido y un surfactante, y en donde el agente antibacteriano se adsorbe por la membrana de fosfolípidos del *Bacillus anthracis*.

[0034] La descripción también abarca un método para tratar la tuberculosis en un sujeto humano que se ha infectado con *Mycobacterium tuberculosis*, el método comprende administrar al sujeto humano una composición que comprende un agente antibacteriano que se formula con un lípido y un surfactante, y en donde el agente antibacteriano se adsorbe por la membrana de fosfolípidos del *Mycobacterium tuberculosis*.

[0035] La descripción también abarca un método para tratar la neumonía en un sujeto humano que se ha infectado con *Mycoplasma pneumoniae*, el método comprende administrar al sujeto humano una composición que comprende un agente antibacteriano que se formula con un lípido y un surfactante, y en donde el agente antibacteriano se adsorbe por la membrana de fosfolípidos del *Mycoplasma pneumoniae*.

[0036] La descripción también abarca un método para reducir la proliferación o la viabilidad de un agente micótico, que comprende poner en contacto el agente micótico con una cantidad efectiva de uno o más agentes antimicóticos, en donde el agente antimicótico se formula con un fosfolípido y un surfactante. La descripción también abarca un método para reducir la proliferación o la viabilidad de un agente micótico, que comprende poner en contacto el agente micótico con una cantidad efectiva de una combinación de agentes antimicóticos, en donde uno o más de los agentes antimicóticos se formula o formulan con un fosfolípido y un surfactante. El efecto de poner en contacto a un agente micótico con una combinación de uno o más agentes antimicóticos, en donde uno o más de los agentes antimicóticos se formula o formulan con un fosfolípido y un surfactante, puede tener como resultado un efecto sinérgico, es decir, el efecto combinado de uno o más agentes antimicóticos sobre la reducción de la proliferación o viabilidad de un agente micótico puede ser superior al efecto de un solo agente antimicótico sobre la reducción de la proliferación o la viabilidad de un agente micótico. En una modalidad particular, el método para reducir la proliferación o la viabilidad de un agente micótico comprende poner en contacto el agente micótico con una cantidad efectiva de una combinación de terbinafina y voriconazol con cualquier antimicótico o ambos, que se formula con un fosfolípido y surfactante. En otra modalidad, el método para reducir la proliferación o la viabilidad de un agente micótico comprende poner en contacto el agente micótico con una cantidad efectiva de una combinación de formulación de terbinafina y voriconazol formulada con un fosfolípido y un

surfactante. En una modalidad específica, el método para reducir la proliferación o la viabilidad de un agente micótico comprende poner en contacto un *Aspergillus*, tal como *A. fumigatus* o *A. flavus*, con una cantidad efectiva de una combinación de formulación de terbinafina y voriconazol formulada en Transfersome®.

[0037] En ciertas modalidades de los métodos, los métodos comprenden administrar a un sujeto las formulaciones antimicóticas tópicas, como se describe en este documento, en combinación con una segunda formulación antimicótica (administrada tópicamente o de otro modo). En ciertas modalidades, los métodos comprenden poner en contacto un agente micótico con una combinación de más de un antimicótico, cada uno formulado independientemente, por ejemplo, en un Transfersome® o de otro modo.

5. DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0038] Para facilitar la comprensión de la descripción establecida en este documento, varios términos se definen a continuación.

[0039] Generalmente, la nomenclatura utilizada en este documento y los procedimientos de laboratorio en química orgánica, química medicinal, y farmacología descritos en este documento, son aquellos bien conocidos y comúnmente empleados en la técnica. A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en este documento tienen generalmente el mismo significado que se comprende comúnmente por un experto en la técnica a la que pertenece esta descripción.

[0040] El término "hifa" se refiere a una larga célula filamentosamente ramificada de un hongo.

[0041] El término "Polarisoma" se refiere a un complejo de proteínas encontrado en la punta de una hifa micótica en crecimiento, y que tiene una función en determinar la polaridad celular de un hongo.

[0042] El término "Spitzenkörper" se refiere a un orgánulo intracelular asociado con el crecimiento de la punta de una hifa micótica. Se compone de un agregado de vesículas asociadas a membrana que forma parte de la endomembrana de los hongos.

[0043] El término "sujeto" se refiere a un animal, incluyendo, pero sin limitarse a, un primate (por ejemplo, el humano), vaca, oveja, cabra, cerdo, caballo, perro, gato, conejo, rata, o ratón. Los términos "sujeto" y "paciente" se utilizan de manera intercambiable en este documento, en referencia, por ejemplo, a un sujeto mamífero, como un sujeto humano.

[0044] El término "tratar", "tratando" o "tratamiento de" significa que la severidad del padecimiento de un sujeto se reduce o se alivia o mejora por lo menos parcialmente, y/o que

7

cierto alivio, mitigación o disminución en por lo menos un síntoma clínico se logra y/o hay una inhibición o demora en la progresión del padecimiento y/o la demora en la progresión del comienzo de la enfermedad o afección. El término "tratar", "tratando" o "tratamiento de" también significa manejar el estado de enfermedad, por ejemplo, onicomycosis.

[0045] El término "farmacéuticamente aceptable", cuando se usa en referencia a las formulaciones proporcionadas en este documento, denota que una formulación no tiene como resultado un nivel inaceptable de irritación en el sujeto a quien se administra la formulación. Preferiblemente, tal nivel será lo suficientemente bajo proporcionar una formulación adecuada para su aprobación por las autoridades normativas.

[0046] El término "cantidad suficiente", "cantidad efectiva para" o una "cantidad suficiente para" lograr un resultado particular, se refiere a una cantidad de un antimicrobiano, o una sal del mismo, que es efectiva para producir un efecto deseado, que es opcionalmente un efecto terapéutico (es decir, por la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva). Alternativamente indicado, una cantidad "terapéuticamente efectiva" es una cantidad que proporciona cierto alivio, mitigación, y/o disminución en por lo menos un síntoma clínico. Los síntomas clínicos asociados con el trastorno que puede tratarse por los métodos proporcionados en este documento, se conocen bien por los expertos en la técnica. Además, los expertos en la técnica apreciarán que los efectos terapéuticos no necesitan ser completos o curativos, siempre que algún beneficio se proporcione al sujeto. Por ejemplo, una "cantidad suficiente" o "una cantidad suficiente para" puede ser una cantidad que es efectiva tratar la onicomycosis, puede definirse como una curación micológica.

[0047] Como se utiliza en este documento con respecto a valores numéricos, el término "alrededor de" significa un intervalo que rodea un valor numérico particular que incluye aquel que puede esperarse que resulte del error experimental normal al realizar una medición. Por ejemplo, en ciertas modalidades, el término "alrededor de", cuando se usa con respecto a un valor numérico particular, significa $\pm 1\%$, $\pm 2\%$, $\pm 3\%$, $\pm 4\%$, $\pm 5\%$, $\pm 10\%$, $\pm 15\%$, o $\pm 20\%$ del valor numérico.

[0048] El término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal o ramificado saturado, en donde el alquilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes Q, como se describe en este documento. El término "alquilo" también abarca alquilo lineal y ramificado, a menos que se especifique de otro modo. En ciertas modalidades, el alquilo es un radical hidrocarburo monovalente lineal saturado que tiene 1 a 20 (C_{1-20}), 1 a 15 (C_{1-15}), 1 a 12 (C_{1-12}), 1 a 10 (C_{1-10}), o 1 a 6 (C_{1-6}) átomos de carbono, o un radical

hidrocarburo monovalente ramificado saturado de 3 a 20 (C_{3-20}), 3 a 15 (C_{3-15}), 3 a 12 (C_{3-12}), 3 a 10 (C_{3-10}), o 3 a 6 (C_{3-6}) átomos de carbono. Como se utiliza en este documento, los grupos alquilo lineal C_{1-6} y ramificado C_{3-6} también se denominan "alquilo inferior".

Ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo (incluyendo todas las formas isoméricas), n-propilo, isopropilo, butilo (incluyendo todas las formas isoméricas), n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo (incluyendo todas las formas isoméricas), y hexilo (incluyendo todas las formas isoméricas). Por ejemplo, alquilo C_{1-6} se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal saturado de 1 a 6 átomos de carbono, o un radical hidrocarburo monovalente ramificado saturado de 3 a 6 átomos de carbono.

[0049] El término "arilo" se refiere a un grupo aromático monocíclico y/o grupo aromático monovalente multicíclico que contiene por lo menos un anillo hidrocarburo aromático. En ciertas modalidades, el arilo tiene de 6 a 20 (C_{6-20}), de 6 a 15 (C_{6-15}), o de 6 a 10 (C_{6-10}) átomos de anillo. Ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, fluorenilo, azuleno, antrilo, fenantrilo, pirenilo, bifenilo, y terfenilo. Arilo también se refiere a anillos de carbonos bicíclicos o tricíclicos, donde uno de los anillos es aromático y los otros pueden ser saturados, parcialmente insaturados, o aromáticos, por ejemplo, dihidronaftilo, indenilo, indanilo, o tetrahidronaftilo (tetralinilo). En ciertas modalidades, el arilo también puede sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes Q, como se describe en este documento.

[0050] El término "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático monocíclico y/o grupo aromático multicíclico que contiene por lo menos un anillo aromático, en donde por lo menos un anillo aromático contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de O, S, y N. Cada anillo de un grupo heteroarilo puede contener uno o dos átomos de O, uno o dos átomos de S, y/o uno a cuatro átomos de N, con tal de que el número total de heteroátomos en cada anillo sea de cuatro o menos y cada anillo contenga por lo menos un átomo de carbono. El heteroarilo puede asociarse a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono, lo que tiene como resultado la creación de un compuesto estable. En ciertas modalidades, el heteroarilo tiene de 5 a 20, de 5 a 15, o de 5 a 10 átomos de anillo. Ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos incluyen, pero no se limitan a, pirrolilo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, y triazinilo. Ejemplos de grupos heteroarilo bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo,

de

isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzopiranilo, indolizinilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, cromonilo, coumarinilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, purinilo, pirrolopiridinilo, furopiridinilo, tienopiridinilo, dihidroisoindolilo, y tetrahidroquinolinilo. Ejemplos de grupos heteroarilo tricíclico incluyen, pero no se limitan a, carbazolilo, benzindolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, y xantenilo. En ciertas modalidades, el heteroarilo también puede sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes Q, como se describe en este documento.

[0051] El término "alquenoilo", como se utiliza en este documento, se refiere a -C(O)-alquenilo. El término "alquenilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal o ramificado, que contiene uno o más, en una modalidad uno a cinco, dobles enlaces carbono-carbono. El alquenilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes Q, como se describe en este documento. El término "alquenilo" también abarca a radicales que tienen configuraciones "*cis*" y "*trans*" o, alternativamente, configuraciones "*Z*" y "*E*", como se aprecia por los expertos en la técnica. Como se utiliza en este documento, el término "alquenilo" abarca alquenilo lineal y ramificado, a menos que se especifique de otro modo. Por ejemplo, alquenilo C₂₋₆ se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal insaturado de 2 a 6 átomos de carbono, o un radical hidrocarburo monovalente ramificado insaturado de 3 a 6 átomos de carbono. En ciertas modalidades, el alquenilo es un radical hidrocarburo monovalente lineal de 2 a 30 (C₂₋₃₀), 2 a 24 (C₂₋₂₄), 2 a 20 (C₂₋₂₀), 2 a 15 (C₂₋₁₅), 2 a 12 (C₂₋₁₂), 2 a 10 (C₂₋₁₀), o 2 a 6 (C₂₋₆) átomos de carbono, o un radical hidrocarburo monovalente ramificado de 3 a 30 (C₃₋₃₀), 3 a 24 (C₃₋₂₄), 3 a 20 (C₃₋₂₀), 3 a 15 (C₃₋₁₅), 3 a 12 (C₃₋₁₂), 3 a 10 (C₃₋₁₀), o 3 a 6 (C₃₋₆) átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquenilo incluyen, pero no se limitan a, etenilo, propen-1-ilo, propen-2-ilo, alilo, butenilo, y 4-metilbutenilo. En ciertas modalidades, el alquenoilo es mono-alquenoilo, el cual contiene un doble enlace carbono-carbono. En ciertas modalidades, el alquenoilo es di-alquenoilo, el cual contiene dos dobles enlaces carbono-carbono. En ciertas modalidades, el alquenoilo es poli-alquenoilo, el cual contiene más de dos dobles enlaces carbono-carbono.

[0052] El término "heterociclilo" o "heterocíclico" se refieren a un sistema de anillos no aromáticos monocíclicos y/o sistema de anillos multicíclicos que contiene por lo menos un anillo no aromático, en donde uno o más de los átomos de anillos no aromáticos son heteroátomos seleccionados independientemente de O, S, o N; y los átomos restantes de los anillos son átomos de carbono. En ciertas modalidades, el grupo heterociclilo o heterocíclico tiene de 3 a 20, de 3 a 15, de 3 a 10, de 3 a 8, de 4 a 7, o de 5 a 6 átomos de anillo. En ciertas

modalidades, el heterociclilo es un sistema de anillos monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos, o tetracíclicos, que puede incluir un sistema de anillos fusionados o conectados, y en el que los átomos de nitrógeno o azufre pueden oxidarse opcionalmente, los átomos de nitrógeno pueden cuaternizarse opcionalmente, y algunos anillos pueden saturarse parcial o completamente, o ser aromáticos. El heterociclilo puede asociarse a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono, lo que tiene como resultado la creación de un compuesto estable. Ejemplos de tales radicales heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, acridinilo, azepinilo, benzimidazolilo, benzindolilo, benzoisoxazolilo, benzisoxazinilo, benzodioxanilo, benzodioxolilo, benzofuranonilo, benzofuranilo, benzonaftofuranilo, benzopiranonilo, benzopiranilo, benzotetrahidrofuranilo, benzotetrahidrotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, benzotriazolilo, benzotiopiranilo, benzoxazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, β -carbolinilo, carbazolilo, cromanilo, cromonilo, cinnolinilo, coumarinilo, decahidroisoquinolinilo, dibenzofuranilo, dihidrobenzisotiazinilo, dihidrobenzisoxazinilo, dihidrofurilo, dihidropiranilo, dioxolanilo, dihidropirazinilo, dihidropiridinilo, dihidropirazolilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dioxolanilo, 1,4-ditianilo, furanonilo, furanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, imidazopiridinilo, imidazotiazolilo, indazolilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, isobenzotetrahidrofuranilo, isobenzotetrahidrotienilo, isobenzotienilo, isochromanilo, isocoumarinilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolidinilo, isotiazolilo, isoxazolidinilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, oxadiazolilo, oxazolidinonilo, oxazolidinilo, oxazolopiridinilo, oxazolilo, oxiranilo, perimidinilo, fenantridinilo, fenatrolinilo, fenarsazinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pteridinilo, purinilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, piridopiridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotienilo, tetrazolilo, tiadiazolopirimidinilo, tiadiazolilo, tiamorfolinilo, tiazolidinilo, tiazolilo, tienilo, triazinilo, triazolilo, y 1,3,5-tritianilo. En ciertas modalidades, el heterocíclico también puede sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes Q, como se describe en este documento.

[0053] El término "halógeno", "haluro" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo, y/o yodo.

[0054] El término "opcionalmente sustituido" pretende dar a entender que un grupo, incluyendo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, y heterociclilo, puede sustituirse con uno o más sustituyentes Q, en una modalidad, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes Q, donde cada Q se selecciona independientemente del grupo que consiste en ciano, halo, oxo, nitro, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₄, heteroarilo, heterociclilo, -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^fR^g, -C(NR^e)NR^fR^g, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)OR^e, -OC(O)NR^fR^g, -OC(=NR^e)NR^fR^g, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^fR^g, -OS(O)₂NR^fR^g, -NR^fR^g, -NR^eC(O)R^f, -NR^eC(O)OR^f, -NR^eC(O)NR^fR^g, -NR^eC(=NR^h)NR^fR^g, -NR^eS(O)R^f, -NR^eS(O)₂R^f, -NR^eS(O)NR^fR^g, -NR^eS(O)₂NR^fR^g, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, y -S(O)₂NR^fR^g, en donde cada R^e, R^f, R^g, y R^h es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₄, heteroarilo, o heterociclilo; o R^f y R^g en conjunto con el átomo de N al cual se unen forman heterociclilo.

[0055] Los términos "ópticamente activo" y "enantioméricamente activo" se refiere a una colección de moléculas, que tiene un exceso enantiomérico de no menos de alrededor de 50%, no menos de alrededor de 70%, no menos de alrededor de 80%, no menos de alrededor de 90%, no menos de alrededor de 91%, no menos de alrededor de 92%, no menos de alrededor de 93%, no menos de alrededor de 94%, no menos de alrededor de 95%, no menos de alrededor de 96%, no menos de alrededor de 97%, no menos de alrededor de 98%, no menos de alrededor de 99%, no menos de alrededor de 99.5%, o no menos de alrededor de 99.8%.

[0056] Al describir un compuesto ópticamente activo, los prefijos R y S se utilizan para denotar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su centro o centros quirales. El (+) y (-) se utilizan para denotar la rotación óptica del compuesto, es decir, la dirección en la que un plano de luz polarizada se hace girar por el compuesto ópticamente activo. El prefijo (-) indica que el compuesto es levogiratorio, es decir, el compuesto gira el plano de luz polarizada a la izquierda o en el sentido contrario de las manecillas del reloj. El prefijo (+) indica que el compuesto es dextrogratorio, es decir, el compuesto gira el plano de luz polarizada a la derecha o en el sentido de las manecillas del reloj. Sin embargo, el signo de la rotación óptica, (+) y (-), no se relaciona con la configuración absoluta de la molécula, R y S.

[0057] El término "solvato" se refiere a un compuesto proporcionado en este documento, o una sal del mismo, que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica

de solvente unido por fuerzas intermoleculares no covalentes. En casos donde el solvente es agua, el solvato es un hidrato.

[0058] Las formulaciones proporcionadas en este documento comprenden un antimicótico o un antibacteriano, un lípido, preferiblemente un fosfolípido, un surfactante, preferiblemente un surfactante no iónico, y una solución acuosa, que tiene un pH que varía de 3.5 a 9.0, preferiblemente de 4 a 7.5. Las formulaciones antimicóticas proporcionadas en este documento pueden contener un antimicótico, o un solvato, hidrato, o sal farmacéuticamente aceptable del antimicrobiano. Las formulaciones opcionalmente pueden contener reguladores de pH, antioxidantes, conservadores, microbicidas, antimicrobianos, y/o espesantes. En ciertas modalidades, cierta porción del antimicrobiano en la composición farmacéutica está en forma de sal.

[0059] Aunque no se esté limitado por algún mecanismo de acción, las formulaciones proporcionadas en este documento forman vesículas u otros agregados extensos de superficie (ESAs), en donde las preparaciones vesiculares tienen capacidad de penetración mejorada a través de las barreras semipermeables, tales como la piel y/o uñas. Las vesículas o los agregados extensos de superficie proporcionados en este documento comprenden un antimicótico o un antibacteriano, un lípido, y uno o más agentes desestabilizantes de membrana, tales como los surfactantes.

4.1. AGENTES MICROBIANOS

4.1.1. AGENTES MICÓTICOS

[0060] Ejemplos específicos de agentes micóticos que pueden infectar a humanos y animales incluyen, pero no se limitan a, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, y *Epidermophyton floccusum*, *Candida* (e.g., *Candida* (C.) *albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*), *Cryptococcus* (e.g., *Cryptococcus neoformans*), *Dermatophytes*, *Malassezia furfur*, *Microsporum canis*, *Trichophyton tonsurans*, *Microsporum audouini*, *Microsporum gypseum*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton interdigitalis*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton sulphureum*, *Trichophyton schoenleini*, *Trichophyton megnini*, *Trichophyton gallinae*, *Trichophyton crateriform*, *Trichomonas* y *Haemophilus vaginalis*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, y *Sporothrix schenckii*, *Trypanosoma* (por ejemplo,

Trypanosoma (T.) ambystoma, T. avium, T. boissoni, T. brucei, T. carassii, T. cruzi, T. congolense, T. equinum, T. equiperdum, T. evansi, T. everetti, T. hosei, T. levisi, T. melophagium, T. paddai, T. parroti, T. percae, T. rangeli, T. rotatorium, T. rugosae, T. sergenti, T. simiae, T. sinipercae, T. suis, T. theileri, T. teleosts, T. nagana), Aspergillus fumigatus, Aspergillus flavus, y Aspergillus clavatus.

[0061] Ejemplos específicos de agentes micóticos que pueden infectar plantas incluyen, pero no se limitan a, *Basidiomycetes* (por ejemplo, *Puccinia spp.*, *Cronartium ribicola*, y *Gymnosporangium juniperi-virginianae*), el hongo de carbón, (por ejemplo, *Ustilago spp.*), *Gaeumannomyces graminis var tritici*, *Physoderma alfalfae*, *Glomerella cingulata*, *Gymnosporangium juniperi-virginianae*, *Venturia inaequalis*, *Fusarium oxysporum f. cubense*, *Ustilago nuda* Rostr., *Septoria apiicola*, *Fusarium oxysporum f. apii* *Claviceps purpurea*, *Puccinia spp.*, *P. graminis*, *Phytophthora infestans*, y *Armillaria melleae*.

4.1.2. AGENTES BACTERIANOS

[0062] Ejemplos específicos de agentes bacterianos que pueden infectar humanos y animales incluyen, pero no se limitan a, *E. coli*, *Klebsiella* (por ejemplo, *Klebsiella pneumoniae* y *Klebsiella oxytoca*), *Staphylococcus* (por ejemplo, *Staphylococcus aureus*), *Streptococcus* (por ejemplo, *Streptococcus pneumoniae*), *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Pseudomonas* (por ejemplo, *Pseudomonas aeruginosa*), *Clostridium* (por ejemplo, *Clostridium (C.) tetani*, *C. botulinum*, *C. perfringens*), *Enterococcus*, *Bacillus* (por ejemplo, *Bacillus (B.) anthracis*, *B. cereus*, *B. circulans*, *B. subtilis*, *B. megaterium*), *Acinetobacter baumannii*, *M. tuberculosis*, *Chlamydia*, *N. gonorrhea*, *Shigella*, *Salmonella*, *Proteus*, *Gardnerella*, *Nocardia*, *Nocardia asteroides*, *Planococcus*, *Corynebacteria*, *Rhodococcus*, *Vibrio* (por ejemplo, *Vibrio Cholera*, *Treponema pallidum*, *Pseudomonas*, *Bordetella pertussis*, *Brucella*, *Francisella tularensis*, *Helicobacter pylori*, *Leptospira interrogans*, *Legionella pneumophila*, *Yersinia* (por ejemplo, *Yersinia (Y.) pestis* *Y. enterocolitica*, *Y. pseudotuberculosis*, *Streptococcus* (tipos A y B), *Pneumococcus*, *Meningococcus*, *Haemophilus influenza* (tipo b), *Toxoplasma gondii*, *Compylobacteriosis*, *Moraxella catarrhalis*, *Donovanosis*, y *Actinomycosis*.

[0063] En una modalidad, la bacteria es una micobacteria. En una modalidad específica, la micobacteria es *Mycobacterium tuberculosis*.

[0064] En otra modalidad, la bacteria es un micoplasma. Ejemplos de micoplasmas incluyen, pero no se limitan a, *Mycoplasma (M.) buccale*, *M. faucium*, *M. fermentans*, *M.*

Genitalium, *M. hominis*, *M. lipophilum*, *M. oral*, *M. penetrans*, *M. pneumoniae*, *M. salivarium*, o *M. spermatophilum*.

[0065] En una modalidad, la bacteria es un *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA). En una modalidad, las bacterias utilizadas en los métodos de la invención son resistentes a antibióticos.

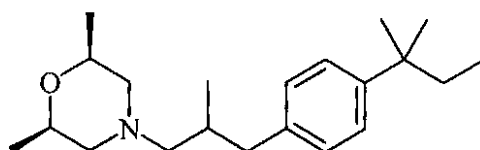
[0066] Ejemplos específicos de bacterias que pueden infectar a plantas incluyen, pero no se limitan a, *Erwinia*, *Pectobacterium*, *Pantoea*, *Agrobacterium*, *Pseudomonas*, *Ralstonia*, *Burkholderia*, *Acidovorax*, *Xanthomonas*, *Clavibacter*, *Streptomyces*, *Xylella*, *Spiroplasma*, y *Phytoplasma*.

4.2. ANTIMICOTICOS

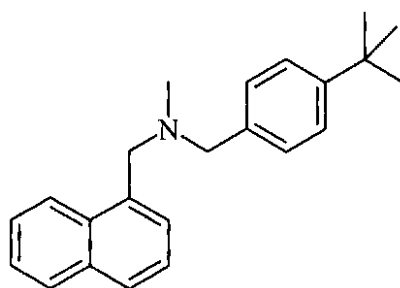
4.2.1. ALIAMINAS

[0067] Las aliaminas que son adecuadas para su uso en las formulaciones antimicóticas tópicas proporcionadas en este documento incluyen, pero no se limitan a, amorolfina, butenafina, y naftifina.

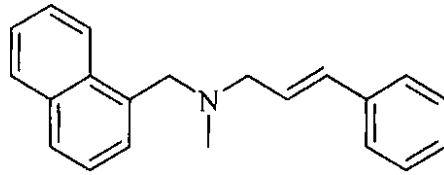
[0068] En una modalidad, la aliamina en las formulaciones antimicóticas tópicas proporcionadas en este documento es amorolfina, que tiene la estructura de:



[0069] En otra modalidad, la aliamina en las formulaciones antimicóticas tópicas proporcionadas en este documento es butenafina, que tiene la estructura de:



[0070] Todavía en otra modalidad, la aliamina en las formulaciones antimicóticas tópicas proporcionadas en este documento es naftifina, que tiene la estructura de:



[0071] La aliamina puede utilizarse en las formulaciones proporcionadas en este documento en su forma de base libre, o de su solvato, hidrato, o sal farmacéuticamente aceptable. En una modalidad específica, la aliamina se utiliza como una sal clorhidrato (HCl). El término "aliamina", como se utiliza en este documento, incluye la forma de base libre del compuesto, así como la forma de solvato, hidrato, o sal farmacéuticamente aceptable. Las formas de sal adecuadas incluyen, pero no se limitan a, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, y fumarato.

[0072] Las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en este documento hacen posible la administración tópica de la aliamina, y comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de la aliamina y por lo menos un lípido y por lo menos un surfactante, en donde la formulación comprende 0.25-25.0% de aliamina en función del peso seco del "lípido total", que se define como la suma total de los pesos secos de todos los lípidos, surfactantes, excipientes lipofílicos incluidos, y la aliamina. Las formulaciones proporcionadas en este documento también pueden comprender 0.25 a 30% en peso de la aliamina. En modalidades específicas, las formulaciones tópicas pueden comprender de alrededor de 0.25% a alrededor de 0.5%, de alrededor de 0.5% a alrededor de 1%, de alrededor de 1% a alrededor de 1.5%, de alrededor de 1.5% a alrededor de 2%, de alrededor de 2% a alrededor de 2.5%, de alrededor de 2.5% a alrededor de 3%, de alrededor de 3% a alrededor de 4%, de alrededor de 4% a alrededor de 5%, de alrededor de 5% a alrededor de 6%, de alrededor de 6% a alrededor de 7%, de alrededor de 7% a alrededor de 8%, de alrededor de 8% a alrededor de 9%, de alrededor de 9% a alrededor de 10%, de alrededor de 10% a alrededor de 12%, de alrededor de 12% a alrededor de 14%, de alrededor de 14% a alrededor de 16%, de alrededor de 16% a alrededor de 18%, de alrededor de 18% a alrededor de 20%, de alrededor de 22% a alrededor de 24%, de alrededor de 26% a alrededor de 28%, o de alrededor de 28% a alrededor de 30% en peso de la aliamina.

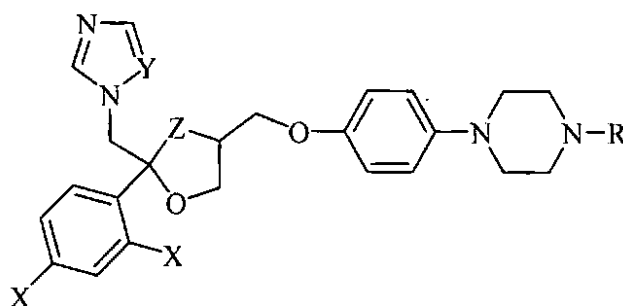
[0073] Las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en este documento contienen la aliamina en una cantidad que varía de alrededor de 0.25 mg/g a alrededor de 200 mg/g. En ciertas modalidades, la cantidad de la aliamina en las formulaciones farmacéuticas puede variar de alrededor de 0.25 mg/g a alrededor de 200 mg/g, de alrededor de 0.5 mg/g a alrededor de 175 mg/g, de alrededor de 0.5 mg/g a alrededor de 150 mg/g, de alrededor de

0.5 mg/g a alrededor de 100 mg/g, de alrededor de 0.5 mg/g a alrededor de 75 mg/g, de alrededor de 0.5 mg/g a alrededor de 50 mg/g, de alrededor de 0.5 mg/g a alrededor de 25 mg/g, de alrededor de 0.5 mg/g a alrededor de 20 mg/g, de alrededor de 0.5 mg/g a alrededor de 10 mg/g, de alrededor de 0.5 mg/g a alrededor de 5 mg/g, de alrededor de 0.5 mg/g a alrededor de 4 mg/g, de alrededor de 0.5 mg/g a alrededor de 3 mg/g, de alrededor de 0.5 mg/g a alrededor de 2 mg/g, o de alrededor de 0.5 mg/g a alrededor de 1.5 mg/g.

[0074] En ciertas modalidades, las formulaciones tópicas proporcionadas en este documento también comprenden un medio líquido polar. En ciertas modalidades, las formulaciones tópicas proporcionadas en este documento se administran en un medio acuoso. Las formulaciones tópicas proporcionadas en este documento pueden estar en forma de una solución, suspensión, gel, gel fluido, emulsión, gel en emulsión, crema, loción, ungüento, rocío, solución formadora de películas, laca o un parche empapado con la formulación.

4.2.2. TRIAZOLES E IMIDAZOLES

[0075] Los antimicóticos de triazoles e imidazoles que son adecuados para su uso en las formulaciones antimicóticas tópicas proporcionadas en este documento, tienen la estructura de la Fórmula I:



(I)

o un solo enantiómero, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de diastereómeros de los mismos; o un solvato, hidrato, o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; en donde:

R es alquilo C₁₋₁₂, acilo C₁₋₁₂, o heteroaryl-arilo C₆₋₁₄;

X es halo;

Y es N o CH; y

Z es CH₂ u O.

[0076] Los grupos, R, X, Y, y Z en la Fórmula I se definen adelante en este documento. Todas las combinaciones de las modalidades proporcionadas en este documento para tales grupos están dentro del alcance de esta descripción.

[0077] En ciertas modalidades, R es alquilo C₁₋₁₂. En ciertas modalidades, R es isopropilo. En ciertas modalidades, R es acilo C₁₋₁₂. En ciertas modalidades, R es acetilo. En ciertas modalidades, R es heteroarilo-arilo C₆₋₁₄. En ciertas modalidades, R es 1-sec-butil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona-4-ilo, 1-(2-hidroxipentan-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona-4-ilo, o 1-((2*S*,3*R*)-2-hidroxipentan-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona-4-ilo.

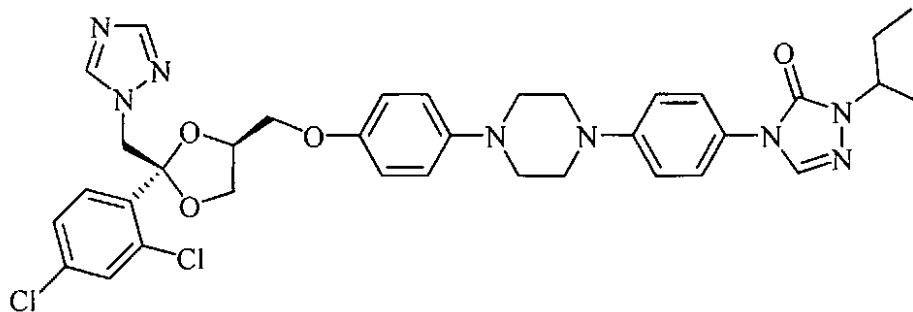
[0078] En ciertas modalidades, cada X es independientemente flúor o cloro. En ciertas modalidades, X es flúor. En ciertas modalidades, X es cloro.

[0079] En ciertas modalidades, Y es N. En ciertas modalidades, Y es CH.

[0080] En ciertas modalidades, Z es CH₂. En ciertas modalidades, Z es O.

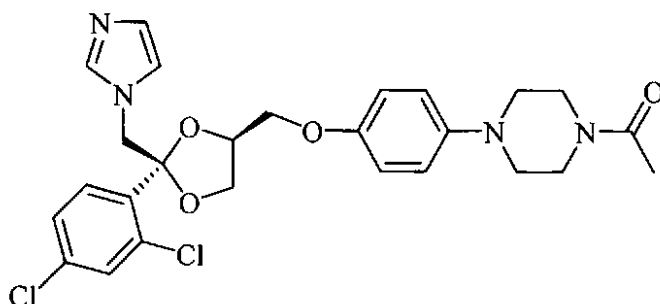
[0081] En una modalidad, en este documento se proporciona un compuesto de la Fórmula I, en donde R es isopropilo, acetilo, 1-sec-butil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona-4-ilo, 1-(2-hidroxipentan-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona-4-ilo, o 1-((2*S*,3*R*)-2-hidroxipentan-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona-4-ilo; cada X es independientemente flúor o cloro; Y es N o CH; y Z es CH₂ o O.

[0082] En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I es itraconazol, que tiene la estructura de:



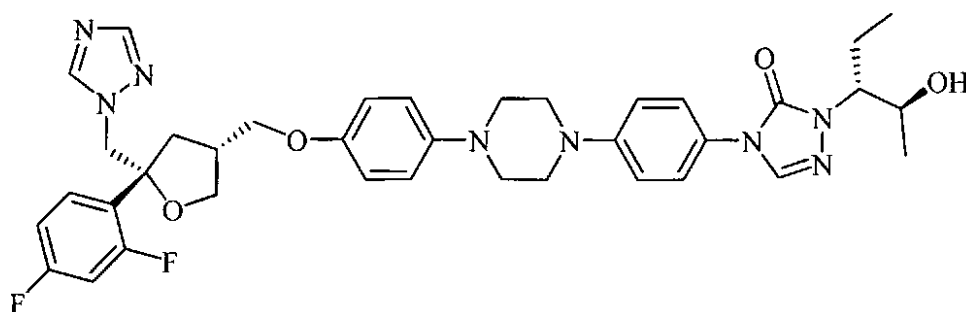
o un solo enantiómero o una mezcla de diastereómeros del mismo; o un solvato, hidrato, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0083] En otra modalidad, el compuesto de la Fórmula I es ketoconazol, que tiene la estructura:



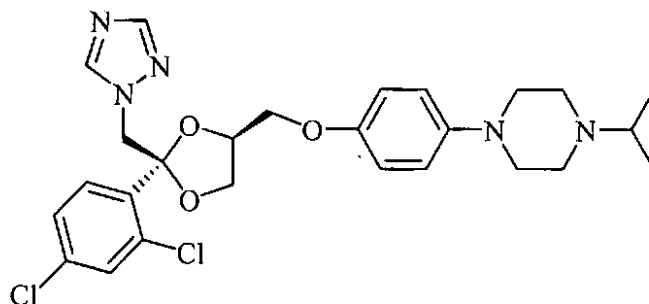
o un solvato, hidrato, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0084] Todavía en otra modalidad, el compuesto de la Fórmula I es posaconazol, que tiene la estructura de:



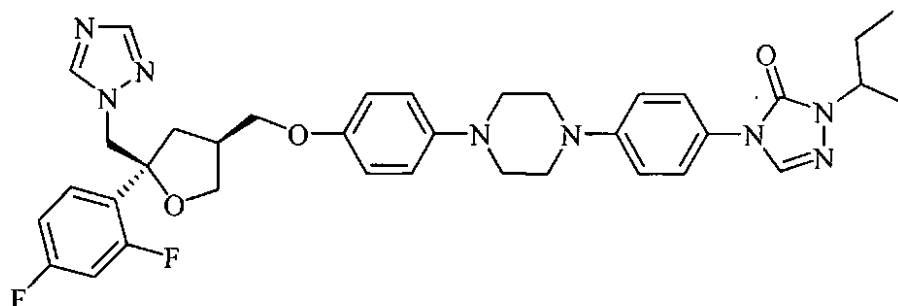
o un solvato, hidrato, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0085] Todavía en otra modalidad, el compuesto de la Fórmula I es terconazol, que tiene la estructura de:



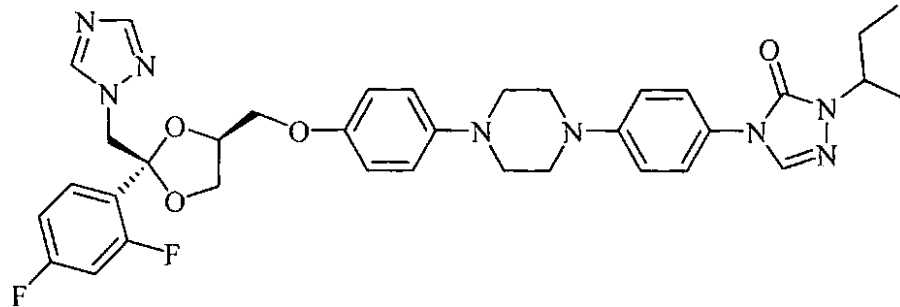
o un solvato, hidrato, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0086] Todavía en otra modalidad, el compuesto de la Fórmula I es SCH-50002, que tiene la estructura de:



o un solo enantiómero o una mezcla de diastereómeros del mismo; o un solvato, hidrato, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0087] Aún en otra modalidad, el compuesto de la Fórmula I es saperconazol, que tiene la estructura de:



o un solo enantiómero o una mezcla de diastereómeros del mismo; o un solvato, hidrato, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0088] Los antimicóticos triazol e imidazol, como se proporcionan en este documento, pueden utilizarse en las formulaciones proporcionadas en este documento como un solo enantiómero, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de diastereómeros de los mismos; o un solvato, hidrato, o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En una modalidad específica, los antimicóticos triazol e imidazol se utilizan en sus formas de bases libres. El término "un antimicótico triazol e imidazol", como se utiliza en este documento, incluye la forma de base libre del compuesto, incluyendo enantiómeros únicos, mezclas de enantiómeros, y las mezclas de diastereómeros del compuesto; así como solvatos, hidratos, y sales farmacéuticamente aceptables del compuesto, incluyendo sus enantiómeros únicos, mezclas de enantiómeros, y las mezclas de diastereómeros.

[0089] Las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en este documento, hacen posible la administración tópica de los antimicóticos triazol e imidazol, particularmente, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, y terconazol, y comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un antimicótico triazol o imidazol proporcionado en este documento, y por lo menos un lípido y por lo menos un surfactante, en donde la formulación comprende 0.25-25% del antimicótico en función del peso seco del "lípido total", que se define como la suma total de los pesos secos de todos los lípidos, surfactantes, excipientes lipofílicos incluidos, y el antimicótico. Las formulaciones proporcionadas en este documento también pueden comprender 0.25 a 30% en peso del antimicótico. En modalidades específicas, las formulaciones antimicóticas tópicas pueden comprender de alrededor de 0.25% a alrededor de 0.5%, de alrededor de 0.5% a alrededor de 1%, de alrededor de 1% a alrededor de 1.5%, de alrededor de 1.5% a alrededor de 2%, de

alrededor de 2% a alrededor de 2.5%, de alrededor de 2.5% a alrededor de 3%, de alrededor de 3% a alrededor de 4%, de alrededor de 4% a alrededor de 5%, de alrededor de 5% a alrededor de 6%, de alrededor de 6% a alrededor de 7%, de alrededor de 7% a alrededor de 8%, de alrededor de 8% a alrededor de 9%, de alrededor de 9% a alrededor de 10%, de alrededor de 10% a alrededor de 12%, de alrededor de 12 % a alrededor de 14%, de alrededor de 14% a alrededor de 16%, de alrededor de 16% a alrededor de 18%, de alrededor de 18% a alrededor de 20%, de alrededor de 22% a alrededor de 24%, de alrededor de 26% a alrededor de 28%, o de alrededor de 28% a alrededor de 30% en peso del antimicótico triazol o imidazol.

[0090] Las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en este documento contienen el antimicótico triazol o imidazol en una cantidad que varía de alrededor de 0.25 mg/g a alrededor de 200 mg/g. En ciertas modalidades, la cantidad del antimicótico triazol o imidazol en las formulaciones farmacéuticas puede variar de alrededor de 0.25 mg/g a alrededor de 200 mg/g, de alrededor de 0.5 mg/g a alrededor de 175 mg/g, de alrededor de 0.5 mg/g a alrededor de 150 mg/g, de alrededor de 0.5 mg/g a alrededor de 100 mg/g, de alrededor de 0.5 mg/g a alrededor de 75 mg/g, de alrededor de 0.5 mg/g a alrededor de 50 mg/g, de alrededor de 0.5 mg/g a alrededor de 25 mg/g, de alrededor de 0.5 mg/g a alrededor de 20 mg/g, de alrededor de 0.5 mg/g a alrededor de 10 mg/g, de alrededor de 0.5 mg/g a alrededor de 5 mg/g, de alrededor de 0.5 mg/g a alrededor de 4 mg/g, de alrededor de 0.5 mg/g a alrededor de 3 mg/g, de alrededor de 0.5 mg/g a alrededor de 2 mg/g, o de alrededor de 0.5 mg/g a alrededor de 1.5 mg/g.

[0091] En ciertas modalidades, las formulaciones antimicóticas proporcionadas en este documento también comprenden un medio líquido polar. En ciertas modalidades, las formulaciones antimicóticas proporcionadas en este documento se administran en un medio acuoso. Las formulaciones antimicóticas proporcionadas en este documento pueden estar en forma de una solución, suspensión, gel, gel fluido, emulsión, gel en emulsión, crema, loción, ungüento, rocío, solución formadora de películas, laca o un parche empapado con la formulación.

[0092] Los antimicóticos proporcionados en este documento tienen la intención de abarcar todos los estereoisómeros posibles, incluyendo enantiómeros y diastereómeros y las mezclas de los mismos, a menos que una estereoquímica particular se especifique. En los casos donde un antimicótico proporcionado en este documento contiene un grupo alquénilo o alquénileno, el antimicótico puede existir como un isómero *cis* (Z) o *trans* (E) o como una

mezcla de isómeros geométricos *cis/trans* (o *Z/E*). En los casos donde los isómeros estructurales pueden interconvertirse a través de una barrera de baja energía, el antimicótico puede existir como un solo tautómero o una mezcla de tautómeros. Esto puede tomar la forma de tautomerismo de protones en el antimicótico que contiene, por ejemplo, un grupo imino, ceto, u oxima; o el llamado tautomerismo de valencias en el antimicótico que contiene una porción aromática. Se entiende que un solo antimicótico puede exhibir más de un tipo de isomerismo.

[0093] Los antimicóticos proporcionados en este documento pueden ser enantioméricamente puros, tal como un solo enantiómero o un solo diastereómero, o pueden ser mezclas estereoisoméricas, tal como una mezcla de enantiómeros, una mezcla racémica, o una mezcla diastereomérica. Como tal, un experto en la técnica reconocerá que la administración de un compuesto en su forma (*R*) es equivalente, para los compuestos que se someten a epimerización *in vivo*, a la administración del compuesto en su forma (*S*). Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis a partir de un precursor adecuado ópticamente puro, síntesis asimétrica a partir de materiales de inicio quirales, o la resolución de una mezcla enantiomérica, por ejemplo, cromatografía quiral, recristalización, resolución, formación de sales diastereoméricas, o derivatización a aductos diastereoméricos seguido por separación.

[0094] Cuando los antimicóticos proporcionados en este documento contienen una porción ácida o básica, también pueden proporcionarse como sales farmacéuticamente aceptables (Véase, Berge et al., *J. Pharm. Sci.* **1977**, *66*, 1-19; y "Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, and Use," Stahl and Wermuth, Ed.; Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002).

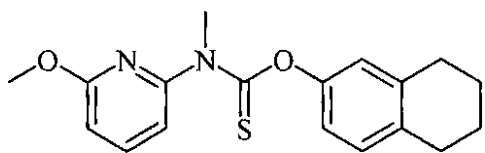
[0095] Los ácidos adecuados para su uso en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspartico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido bórico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfónico, ácido (+)-(1*S*)-canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido ciclohexanosulfámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucurónico, ácido L-glutámico, ácido α -oxoglutarico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico,

ácido clorhídrico, ácido yodhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido (±)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido (±)-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido perclórico, ácido fosfórico, ácido L-pirolglutámico, ácido sacárico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiociánico, ácido p-toluenosulfónico, ácido undecilénico, y ácido valérico.

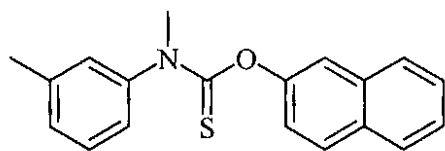
[0096] Las bases adecuadas para su uso en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, bases inorgánicas, tales como hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, hidróxido de zinc, o hidróxido de sodio; y bases orgánicas, tales como aminas alifáticas y aromáticas primarias, secundarias, terciarias, y cuaternarias, incluyendo L-arginina, benetamina, benzatina, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, dimetilamina, dipropilamina, diisopropilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilamina, etilenodiamina, isopropilamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, morfolina, 4-(2-hidroxietil)-morfolina, metilamina, piperidina, piperazina, propilamina, pirrolidina, 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina, piridina, quinuclidina, quinolina, isoquinolina, aminas secundarias, trietanolamina, trimetilamina, trietilamina, N-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol, y trometamina.

4.2.3. LIRANAFTATO Y TOLNAFTATO

[0097] El liranaftato es un antimicótico que tiene la estructura de:



[0098] El tolinaftato es un antimicótico que tiene la estructura de:



[0099] El liranaftato o tolinaftato pueden utilizarse en las formulaciones proporcionadas en este documento en su forma libre, o su forma de solvato, hidrato, o sal farmacéuticamente aceptable. En una modalidad específica, el liranaftato o tolinaftato se utiliza en su forma libre.

El término "liranaftato", como se utiliza en este documento, incluye la forma libre del compuesto, así como la forma de solvato, hidrato, o sal farmacéuticamente aceptable. El término "tolnaftato", como se utiliza en este documento, incluye la forma libre del compuesto, así como la forma de solvato, hidrato, o sal farmacéuticamente aceptable.

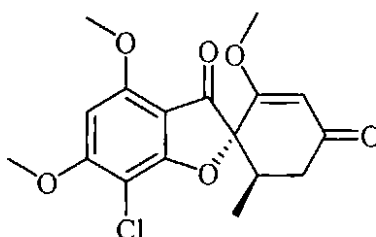
[00100] Las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en este documento hacen posible la administración tópica del liranaftato o tolnaftato, y comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de liranaftato o tolnaftato y por lo menos un lípido y por lo menos un surfactante, en donde la formulación comprende 0.25-25% de liranaftato o tolnaftato en función del peso seco del "lípido total", que se define como la suma total de los pesos secos de todos los lípidos, surfactantes, excipientes lipofílicos incluidos, y el liranaftato o tolnaftato. Las formulaciones proporcionadas en este documento también pueden comprender 0.25 a 30% en peso de liranaftato o tolnaftato. En modalidades específicas, las formulaciones tópicas pueden comprender de alrededor de 0.25% a alrededor de 0.5%, de alrededor de 0.5% a alrededor de 1%, de alrededor de 1% a alrededor de 1.5%, de alrededor de 1.5% a alrededor de 2%, de alrededor de 2% a alrededor de 2.5%, de alrededor de 2.5% a alrededor de 3%, de alrededor de 3% a alrededor de 4%, de alrededor de 4% a alrededor de 5%, de alrededor de 5% a alrededor de 6%, de alrededor de 6% a alrededor de 7%, de alrededor de 7% a alrededor de 8%, de alrededor de 8% a alrededor de 9%, de alrededor de 9% a alrededor de 10%, de alrededor de 10% a alrededor de 12%, de alrededor de 12 % a alrededor de 14%, de alrededor de 14% a alrededor de 16%, de alrededor de 16% a alrededor de 18%, de alrededor de 18% a alrededor de 20%, de alrededor de 22% a alrededor de 24%, de alrededor de 26% a alrededor de 28%, o de alrededor de 28% a alrededor de 30% en peso de liranaftato o tolnaftato.

[00101] Las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en este documento contienen liranaftato o tolnaftato en una cantidad que varía de alrededor de 0.25 mg/g a alrededor de 200 mg/g. En ciertas modalidades, la cantidad de liranaftato o tolnaftato en las formulaciones farmacéuticas puede variar de alrededor de 0.25 mg/g a alrededor de 200 mg/g, de alrededor de 0.5 mg/g a alrededor de 175 mg/g, de alrededor de 0.5 mg/g a alrededor de 150 mg/g, de alrededor de 0.5 mg/g a alrededor de 100 mg/g, de alrededor de 0.5 mg/g a alrededor de 75 mg/g, de alrededor de 0.5 mg/g a alrededor de 50 mg/g, de alrededor de 0.5 mg/g a alrededor de 25 mg/g, de alrededor de 0.5 mg/g a alrededor de 20 mg/g, de alrededor de 0.5 mg/g a alrededor de 10 mg/g, de alrededor de 0.5 mg/g a alrededor de 5 mg/g, de alrededor de 0.5 mg/g a alrededor de 4 mg/g, de alrededor de 0.5 mg/g a alrededor de 3 mg/g, de alrededor de 0.5 mg/g a alrededor de 2 mg/g, o de alrededor de 0.5 mg/g a alrededor de 1.5 mg/g.

[00102] En ciertas modalidades, las formulaciones tópicas proporcionadas en este documento también comprenden un medio líquido polar. En ciertas modalidades, las formulaciones tópicas proporcionadas en este documento se administran en un medio acuoso. Las formulaciones tópicas proporcionadas en este documento pueden estar en forma de una solución, suspensión, gel, gel fluido, emulsión, gel en emulsión, crema, loción, ungüento, rocío, solución formadora de películas, laca o un parche empapado con la formulación.

4.2.4. GRISEOFULVINA

[00103] La griseofulvina es un antimicótico que tiene la estructura de:



[00104] La griseofulvina puede utilizarse en las formulaciones proporcionadas en este documento en su forma libre, o su forma de solvato, hidrato, o sal farmacéuticamente aceptable. En una modalidad específica, la griseofulvina se utiliza en su forma libre. El término "griseofulvina", como se utiliza en este documento, incluye la forma libre del compuesto, así como la forma de solvato, hidrato, o sal farmacéuticamente aceptable.

[00105] Las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en este documento hacen posible la administración tópica de griseofulvina, y comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de griseofulvina y por lo menos un lípido y por lo menos un surfactante, en donde la formulación comprende 0.25-25% de griseofulvina en función del peso seco del "lípido total", que se define como la suma total de los pesos secos de todos los lípidos, surfactantes, excipientes lipofílicos incluidos, y griseofulvina. Las formulaciones proporcionadas en este documento también pueden comprender 0.25 a 30% en peso de griseofulvina. En modalidades específicas, las formulaciones tópicas de griseofulvina pueden comprender de alrededor de 0.25% a alrededor de 0.5%, de alrededor de 0.5% a alrededor de 1%, de alrededor de 1% a alrededor de 1.5%, de alrededor de 1.5% a alrededor de 2%, de alrededor de 2% a alrededor de 2.5%, de alrededor de 2.5% a alrededor de 3%, de alrededor de 3% a alrededor de 4%, de alrededor de 4% a alrededor de 5%, de alrededor de 5% a alrededor de 6%, de alrededor de 6% a alrededor de 7%, de alrededor de 7% a alrededor de 8%, de alrededor de 8% a alrededor de 9%, de alrededor de 9% a alrededor de 10%, de alrededor de

10% a alrededor de 12%, de alrededor de 12 % a alrededor de 14%, de alrededor de 14% a alrededor de 16%, de alrededor de 16% a alrededor de 18%, de alrededor de 18% a alrededor de 20%, de alrededor de 22% a alrededor de 24%, de alrededor de 26% a alrededor de 28%, o de alrededor de 28% a alrededor de 30% en peso de griseofulvina.

[00106] Las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en este documento contienen griseofulvina en una cantidad que varía de alrededor de 0.25 mg/g a alrededor de 200 mg/g. En ciertas modalidades, la cantidad de griseofulvina en las formulaciones farmacéuticas puede variar de alrededor de 0.25 mg/g a alrededor de 200 mg/g, de alrededor de 0.5 mg/g a alrededor de 175 mg/g, de alrededor de 0.5 mg/g a alrededor de 150 mg/g, de alrededor de 0.5 mg/g a alrededor de 100 mg/g, de alrededor de 0.5 mg/g a alrededor de 75 mg/g, de alrededor de 0.5 mg/g a alrededor de 50 mg/g, de alrededor de 0.5 mg/g a alrededor de 25 mg/g, de alrededor de 0.5 mg/g a alrededor de 20 mg/g, de alrededor de 0.5 mg/g a alrededor de 10 mg/g, de alrededor de 0.5 mg/g a alrededor de 5 mg/g, de alrededor de 0.5 mg/g a alrededor de 4 mg/g, de alrededor de 0.5 mg/g a alrededor de 3 mg/g, de alrededor de 0.5 mg/g a alrededor de 2 mg/g, o de alrededor de 0.5 mg/g a alrededor de 1.5 mg/g.

[00107] En ciertas modalidades, las formulaciones de griseofulvina proporcionadas en este documento también comprenden un medio líquido polar. En ciertas modalidades, las formulaciones de griseofulvina proporcionadas en este documento se administran en un medio acuoso. Las formulaciones de griseofulvina proporcionadas en este documento pueden estar en forma de una solución, suspensión, gel, gel fluido, emulsión, gel en emulsión, crema, loción, ungüento, rocío, solución formadora de películas, laca o un parche empapado con la formulación.

Tabla 1: Agentes antimicóticos

AGENTES ANTIMICÓTICOS
5-fluorocitosina, Abafungina, Acrisorcina, Amorolfina, Albaconazol, Albendazol, Amorolfina, Anidulafungina, Arasertaconazol, Azitromicina, Becliconazol, Benzoditiazol, Bifonazol, Butenafina, Butoconazol, Calbistrina, Caspofungina, Cloroxina, Clorfenesina, Ciclopiroxolamina, Ciclopirox, Cioteronel, Clotrimazol, Croconazol, Citoporinas, Desoximulundocandina, Eberconazol, Econazol, Efungumab, Fenticonazol, Glucósidos flavonoides, Fluconazol, Flutrimazol, Flucitosina, Fosfluconazol, Genaconazol, Violeta de genciana, Griseofulvina, Griseofulvina-PEG, Haloprogina, Hidroxi itraconazol, Isoconazol, Itraconazol, Ketoconazol, Lanoconazol, Letrazuril, Liranaftato, Luliconazol, Micafungina, Miconazol, Ácido micofenólico, Naftifina, N-clorotaurina, Natamicina, Nitazoxanida, Antimicóticos basados en nitro-etileno, Nistatina, Omoconazol, Oxiconazol, Macrólido poliénico, Posaconazol, Pramiconazol, Análogos de quinolonas, Rapamicina, Ravuconazol, Rilopirox, Samidazol, Sertaconazol, Sitamaquina, Sordaricina, Escualestatina, un Inhibidor de Escualina Expoxidasa, Sulconazol, Sultriecina, Tafenoquina, Terbinafina, Terconazol, Tioconazol, Tolnaftato, Voriconazol

[00108] En una modalidad de la invención, el agente antimicótico no es Terbinafina. En una modalidad de la invención, el agente antimicótico no es Anfotericina B.

4.3. ANTIBACTERIANOS

[00109] Los antibacterianos que son adecuados para su uso en las formulaciones antibacterianas proporcionadas en este documento incluyen, pero no se limitan a, alcohol bencílico, etanol de metil parabeno, isopropanol, glutaraldehído, formaldehído, compuestos de cloro, compuestos de yodo, peróxido de hidrógeno, ácido peracético, óxido de etileno, triclocarbano, clorhexidina, alexidina, triclosán, hexaclorofeno, biguanidas poliméricas, formaldehído, antibióticos aminoglicósidos, glucopéptidos, antibióticos de anfenicol, antibióticos de ansamicina, cefalosporinas, oxazolidinonas cefamicinas, penicilinas, quinolonas, estreptogaminas, tetraciclinas, y análogos de los mismos.

[00110] En una modalidad, el agente antibacteriano se selecciona del grupo que consiste en ampicilina, amoxicilina, ciprofloxacina, gentamicina, kanamicina, neomicina, penicilina G, estreptomina, sulfanilamida, y vancomicina. En otra modalidad, el agente antibacteriano se selecciona del grupo que consiste en azitromicina, cefonicid, cefotetano, cefalotina, cefamicina, clortetraciclina, claritromicina, clindamicina, cicloserina, dalfopristina, doxiciclina, eritromicina, linezolid, mupirocina, oxitetraciclina, quinupristina, rifampicina, espectinomina, y trimetoprim.

[00111] Ejemplos adicionales no limitantes de antibióticos incluyen los siguientes: Antibióticos aminoglucósidos (por ejemplo, apramicina, arbekacina, bambermicinas, butirosina, dibekacina, neomicina, neomicina, undecilenato, netilmicina, paromomicina, ribostamicina, sisomicina, y espectinomomicina), antibióticos de anfenicol (por ejemplo, azidamfenicol, cloranfenicol, florfenicol, y tianfenicol), antibióticos de ansamicina (por ejemplo, rifamida y rifampicina), carbacefemos (por ejemplo, loracarbef), carbapenemos (por ejemplo, biapenem e imipenem), cefalosporinas (por ejemplo, cefaclor, cefadroxil, cefamandol, cefatrizina, cefazedona, cefozopran, cefpimizol, cefpiramida, y cefpirome), cefamicinas (por ejemplo, cefbuperazona, cefnetazol, y cefminox), análogos de ácido fólico (por ejemplo, trimetoprim), glucopéptidos (por ejemplo, vancomicina), lincosamidas (por ejemplo, clindamicina, y lincomicina), macrólidos (por ejemplo, azitromicina, carbomicina, claritomicina, diritromicina, eritromicina, y acistrato de eritromicina), monobactamas (por ejemplo, aztreonam, carumonam, y tigemonam), nitrofuranos (por ejemplo, furaltadona, y cloruro de furazolio), oxacefemos (por ejemplo, flomoxef, y moxalactam), oxazolidinonas (por ejemplo, linezolid), penicilinas (por ejemplo, amdinocilina, amdinocilina pivoxil, amoxicilina, bacampicilina, ácido bencilpenicilínico, bencilpenicilina sódica, epicilina, fenbenicilina, floxacilina, penamcilina, yodhidrato de penetamato, penicilina o benetamina, penicilina O, penicilina V, penicilina V benzatina, penicilina V hidrabamina, penimepiciclina, y fencihicilina potásica), quinolonas y análogos de las mismas (por ejemplo, cinoxacina, ciprofloxacina, clinafloxacina, flumequina, grepagloxacina, levofloxacina, y moxifloxacina), estreptograminas (por ejemplo, quinupristina y dalfopristina), sulfonamidas (por ejemplo, acetil sulfametoxipirazina, bencilsulfamida, noprilsulfamida, ftalilsulfacetamida, sulfacrisoidina, y sulfacitina), sulfonas (por ejemplo, diatimosulfona, glucosulfona sódica, y solasulfona), y tetraciclinas (por ejemplo, apiciclina, clortetraciclina, clomociclina, y demeclociclina). Ejemplos adicionales incluyen cicloserina, mupirocina, anfomicina tuberina, bacitracina, capreomicina, colistina, enduracidina, enviomicina, y 2,4 diaminopirimidinas (por ejemplo, brodimoprim).

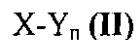
[00112] Ejemplos de antibacterianos que pueden utilizarse para inhibir la proliferación o la viabilidad de *Mycobacterium tuberculosis* incluyen, pero no se limitan a, Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida, Etambutol, y Estreptomycin.

[00113] Ejemplos de antibacterianos que pueden utilizarse para inhibir la proliferación o la viabilidad de un micoplasma incluyen, pero no se limitan a, eritromicina, azitromicina,

claritromicina, tetraciclina, doxiciclina, minociclina, clindamicina, ofloxacina, y cloramfenicol.

4.4. LÍPIDO

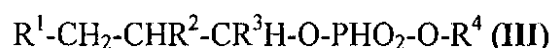
[00114] En el sentido de esta descripción, un "lípidio" es cualquier sustancia que tiene propiedades semejantes o similares a las de una grasa. Por regla general, tiene un grupo no polar extenso (la "cadena", X) y generalmente también una parte hidrófila polar soluble en agua, el grupo de "cabeza" (Y) y tiene la Fórmula II básica:



en donde n es igual o más grande que cero.

[00115] Los lípidos con $n = 0$ se denominan lípidos no polares y los lípidos con $n = 1$ se denominan lípidos polares. En este sentido, todas las sustancias anfifílicas, incluyendo, pero sin limitarse a glicéridos, glicerofosfolípidos, glicerofosfinolípidos, glicerofosfonolípidos, sulfolípidos, esfingolípidos, lípidos isoprenoides, esteroides o esterol, y lípidos que contienen carbohidratos, pueden denominarse en general como lípidos, y se incluyen como tales en esta descripción. Una lista de lípidos relevantes y definiciones relacionadas con lípidos se proporciona en EP 0 475 160 A1 (véase, por ejemplo, p. 4, l. 8 a p. 6, l. 3) y Patente de E.U. No. 6,165,500 (véase, por ejemplo, col. 6, l. 10 a col. 7, l. 58), que se incorporan con este documento para referencia.

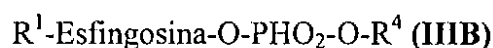
[00116] Un fosfolípido, por ejemplo, es un compuesto de la Fórmula III:



en donde R^1 y R^2 no pueden ser hidrógeno, OH o un grupo alquilo C_1-C_3 , y típicamente son, de manera independiente, una cadena alifática, más a menudo derivada de un ácido graso o un alcohol graso; R^3 generalmente es un hidrógeno.

[00117] El grupo OH del fosfato es una forma de radical hidroxilo o anión hidroxilo (es decir, hidróxido), dependiente del grado de ionización del grupo. Además, R^4 puede ser un protón o un grupo alquilo de cadena corta, sustituido por un grupo alquilamonio de tres cadenas cortas, tal como un grupo trimetilamonio, o un grupo alquilo de cadena corta sustituido con amino, tal como el grupo 2-trimetilamonio etílico (colinilo) o el grupo alquilo corto 2-dimetilamonio.

[00118] Un esfingofosfolípido, por ejemplo, es un compuesto de la Fórmula IIIB:



en donde R^1 es un ácido graso unido a través de un enlace amida al nitrógeno de la esfingosina y R^4 tiene los significados dados según la Fórmula III.

[00119] Un lípido preferiblemente es una sustancia de las fórmulas III o IIIB, en donde R^1 y/o R^2 son acilo o alquilo, n-hidroxiacilo o n-hidroxi alquilo, pero también pueden ramificarse, con uno o más grupos metilo unidos en casi cualquier punto de la cadena; generalmente, el grupo metilo está cerca del extremo de la cadena (iso o anteiso). Los radicales R^1 y R^2 además o puede estar saturados o insaturados (mono, di o poliinsaturados). R^3 es hidrógeno y R^4 es 2-etil trimetilamonio (el último corresponde al grupo de cabeza de la fosfatidil colina), 2-etil dimetilamonio, 2-etil metilamonio o 2-aminoetilo (que corresponde al grupo de cabeza de la fosfatidil etanolamina). R^4 también puede ser un protón (que da ácido fosfatídico), una serina (que da fosfatidilserina), un glicerol (que da fosfatidilglicerol), un inositol (que da fosfatidilinositol), o un grupo alquilamina (que da fosfatidiletanolamina en caso de una etilamina), si se elige utilizar un glicerofosfolípido que se presenta en la naturaleza. De otro modo, cualquier otro éster de fosfato lo suficientemente polar, de tal modo que forme una bicapa de lípidos, puede considerarse también para elaborar las formulaciones de la descripción.

[00120] La Tabla 2 lista los fosfolípidos preferidos de acuerdo con la descripción.

Tabla 2

(Fosfo)lípidos preferidos para su uso en combinación con un antimicrobiano proporcionado en este documento

Cadena de ácido graso		Fosfolípido: Tipo y carga					
Nombres	Longitud: no. de dobles enlaces	Fosfatidilcolina/ ±	Fosfatidiletanolamina/ ±	Esfingomielina / +	Fosfatidilglicerol/ -	Fosfatidilinositol/ -	Ácido fosfatídico/ -
		Lípido principal, L1	Lípido principal, L1	Lípido principal, L1	Lípido auxiliar, L2	Lípido auxiliar, L2	Lípido auxiliar, L2
	C24						
Behen(o)lo	C22						
Eruca(o)lo	C22:1-13cis						
Araquin(o)lo	C20						
Gadolén(o)lo	C20:1-11cis						
Araquidón(o)lo	C20:4-5,8,11,14cis						
Ole(o)lo	C18:1-9cis	DOPC	DOPE	SM-oleilo	DOPG	DOPI	DOPA
Estear(o)lo	C18						
Linol(o)lo	C18:2-9,12cis	(Soya-PC /	(Soya-PE /	Cerebro SM	(Soya-PC /	(Soya-PI /	(Soya-PA /
Linole(n)o)lo	C18:3-9,12,15cis	Huevo-PC)	Huevo-PE)		Huevo-PC)	Hígado-PI)	Huevo-PA)
Palmitole(o)lo	C18:1-9cis						
Palmit(o)lo	C16						
Mirist(o)lo	C14	DMPC	DMPE	SM-miristilo	DMPG	DMPI	
Laur(o)lo	C12	DLPC	DLPE	SM-laurilo			DLPA
Capr(o)lo	C10						
Rel. de intervalo de concentraciones L1/L2 (M/M)			1/0	1/0	10/1-1/1	10/1-3/1	10/1-5/1
Intervalo de concentraciones de "lípidos totales" * (p-%)			0.5-45	0.5-45	0.5-40	0.5-40	0.5-40
*Lípidos totales incluye el o los fosfolípidos, surfactante, un antimicrobiano o un antibacteriano proporcionado en este documento, y todos los excipientes lipofílicos							
Un antimicrobiano proporcionado en este documento se incorpora en hasta 15 rel. p- % en las formulaciones ácidas y hasta 10 rel. p- % en las formulaciones de pH neutro							

[00121] Los lípidos preferidos en el contexto de esta descripción no tienen carga y forman bicapas estables bien hidratadas; fosfatidilcolinas, fosfatidiletanolamina, y esfingomielinas son los representantes más notables de tales lípidos. Cualquiera de ellos puede tener cadenas como se lista en la Tabla 2, y se prefieren las que forman bicapas en fase fluida, en las cuales las cadenas de lípidos están en un estado desordenado.

[00122] Diferentes lípidos con carga negativa, es decir, aniónicos, también pueden incorporarse en las bicapas lipídicas vesiculares para modificar la carga del fármaco (catiónico) hacia o la liberación de los agregados lipídicos resultantes. Ejemplos atractivos de tales lípidos cargados son fosfatidilgliceroles, fosfatidilinositoles y, algo menos preferido, ácido fosfatídico (y su alquil éster) o fosfatidilserina. Se advertirá, por cualquier experto en la técnica, que es menos recomendable elaborar vesículas sólo a partir de los lípidos cargados que utilizarlos en una combinación con componentes de bicapa electro-neutros. En caso de utilizar lípidos cargados, la composición reguladora y/o seguridad del pH deben seleccionarse para asegurar el grado deseado de ionización de los grupos de cabeza de los lípidos y/o el grado deseado de interacción electrostática entre el fármaco y las moléculas de lípidos con carga opuesta. Además, al igual que con los lípidos neutros, los componentes lipídicos cargados de las bicapas en principio pueden tener cualquiera de las cadenas listadas en la Tabla 2. Sin embargo, las cadenas que forman bicapas de lípidos en fase fluida se prefieren claramente, debido a la adaptabilidad de la vesícula que incrementa la función de la fluidez creciente de las cadenas de ácidos grasos, y debido a la mejor capacidad de los lípidos en la fase fluida para mezclarse entre sí, y con los fármacos.

[00123] La cadena derivada de ácidos grasos o de alcoholes grasos de un lípido típicamente se selecciona de entre los tipos de cadenas alifáticas básicas dadas en las tablas siguientes:

Tabla 3: Los residuos (más) preferidos de cadenas de ácidos grasos saturados básicos de cadena recta

Denominación abreviada	Nombre sistemático	Nombre trivial
12:0	Dodecanoico	Láurico
13:0	Tridecanoico	
14:0	Tetradecanoico	Mirístico
15:0	Pentadecanoico	
16:0	Hexadecanoico	Palmítico
17:0	Heptadecanoico	Margárico
18:0	Octadecanoico	Estéarico
19:0	Nonadecanoico	
20:0	Eicosanoico	Araquídico
21:0	Heneicosanoico	
22:0	Docosanoico	Behénico
23:0	Tricosanoico	
24:0	Tetracosanoico	Lignocérico

Tabla 4: Los residuos (más) preferidos de cadenas de ácidos grasos monoenoicos

Denominación abreviada	Nombre sistemático	Nombre trivial
9-14:1 / 14:1(n-5)	cis-9-Tetradecenoico	Miristoleico
7-16:1 / 16:1(n-9)	cis-7-Hexadecenoico	
9-16:1 / 16:1(n-7)	cis-9-Hexadecenoico	Palmitoleico
9-18:1 / 18:1(n-9)	cis-9-Octadecenoico	Oleico
11-18:1 / 18:1(n-7)	cis-11-Octadecenoico	cis-Vaccénico
11-20:1 / 20:1(n-9)	cis-11-Eicosenoico	Gondoico
14-20:1 / 20:1(n-6)	cis-14-Eicosaenoico	
13-22:1 / 22:1(n-9)	cis-13-Docosenoico	Erúcico
15-24:1 / 24:1(n-9)	cis-15-Tetracosenoico	Nervónico
3t-18:1	trans-3-Hexadecenoico	
9t-18:1	trans-9-Octadecenoico	Eláidico
11t-18:1	trans-11-Octadecenoico	Vaccénico

Tabla 5: Los residuos (más) preferidos de cadenas de ácidos grasos dienoicos polienoicos

Denominación abreviada	Nombre sistemático	Nombre trivial
10,13c-16:2 / 16:2(n-3)	10-cis,13-cis-Hexadecadienoico	
7,10c-16:2 / 16:3(n-6)	7-cis,10-cis -Hexadecadienoico	
7,10,13c-16:3 / 16:3(n-3)	7-cis,10-cis,13-cis-Hexadecatrienoico	
12,15c-18:2 / 18:2(n-3)	12-cis,15-cis-Octadecadienoico	α-Linoleico
10,12t-18:2 / 18:2(n-6)	trans-10,trans-12-Octadecadienoico	
9,12c-18:2 / 18:2(n-6)	9-cis,12-cis-Octadecadienoico	γ-Linoleico
9,12,15c-18:3 / 18:3(n-3)	9-cis,12-cis,15-cis-Octadecatrienoico	α-Linolénico
6,9,12c-18:3 / 18:3(n-6)	6-cis,9-cis,12-cis-Octadecatrienoico	γ-Linolénico
9c,11c,13t-18:3	9-cis,11-trans,13-trans-Octadecatrienoico	α-Eleostearico
8t,10t,12c-18:3	8-trans,10-trans,12-cis-Octadecatrienoico	Caléndico
6,9,12,15c-18:4 / 18:4(n-3)	6,9,12,15-Octadecatetraenoico	Estearidónico
3,6,9,12c-18:4 / 18:4(n-6)	3,6,9,12-Octadecatetraenoico	
3,6,9,12,15c-18:5 / 18:5(n-3)	3,6,9,12,15-Octadecapentaenoico	
14,17c-20:2 / 20:2(n-3)	14-cis,17-cis-Eicosadienoico	
11,14c-20:2 / 20:2(n-6)	11-cis,14-cis-Eicosadienoico	
11,14,17c-20:3 / 20:3(n-3)	8-cis,11-cis,14-cis-Eicosatrienoico	Dihomo-α-linolénico
8,11,14c-20:3 / 20:3(n-6)	8-cis,11-cis,14-cis-Eicosatrienoico	Dihomo-γ-linolénico
5,8,11c-20:3 20:3(n-9)	5,8,11todo-cis-Eicosatrienoico	'Mead's'
5,8,11,14c-20:4 / 20:4(n-6)	5,8,11,14-todo-cis-Eicosatetraenoico	Araquidónico
8,11,14,17c-20:4 / 20:4(n-3)	8,11,14,17-todo-cis-Eicosatetraenoico	
5,8,11,14,17c-20:5 o 20:5(n-3)	5,8,11,14,17-todo-cis-Eicosapentaenoico	
13,16c-22:2	13,16-Docosadienoico	
13,16,19c-22:3 / 22:3(n-3)	13,16,19-Docosatrienoico	
10,13,16c-22:3 / 22:3(n-6)	10,13,16-Docosatrienoico	
7,10,13,16c-22:4 / 22:4(n-6)	7,10,13,16-Docosatetraenoico	Adrénico
4,7,10,13,16c-22:5 o 22:5(n-6)	4,7,10,13,16-Docosapentaenoico	
4,7,10,13,16,19c-22:5 o 22:6(n-3)	4,7,10,13,16,19-Docosahexaenoico	

[00124] Otras combinaciones o posiciones de los dobles enlaces también son posibles.

[00125] Los residuos de ácidos grasos adecuados además pueden ramificarse, por ejemplo, pueden contener un grupo metilo en una posición iso o anteiso de la cadena de ácido graso, o si no más cerca del centro de la cadena, como en la cadena del ácido 10-*R*-

metiloctadecanoico o tuberculoesteárico. Relativamente importantes entre los ácidos grasos ramificados también están los isoprenoides, muchos de los cuales se derivan del 3,7,11,15-tetrametilhexadec-trans-2-en-1-ol, la porción de alcohol alifático de la clorofila. Los ejemplos incluyen ácido 5,9,13,17-tetrametiloctadecanoico y, especialmente, los ácidos 3,7,11,15-tetrametilhexadecanoico (fitánico) y 2,6,10,14-tetrametilpentadecanoico (pristánico). Una buena fuente de ácido 4,8,12-trimetiltridecanoico es los organismos marinos. La combinación de dobles enlaces y cadenas laterales en un residuo de ácido graso también es posible.

[00126] Alternativamente, los residuos de ácidos grasos convenientes pueden llevar uno o algunos grupos oxi o cíclicos, especialmente en el centro o hacia el extremo de una cadena. Los más prominentes entre los últimos, los ácidos grasos alicíclicos, son los que comprenden un anillo de ciclopropano (y a veces ciclopropeno), pero los anillos de ciclohexilo y cicloheptilo también pueden encontrarse y pueden ser útiles para los propósitos de esta descripción. Los ácidos grasos 2-(D)-hidroxi son más ubicuos que los ácidos grasos alicíclicos, y también son componentes importantes de los esfingolípidos. También interesantes son los ácidos 15-hidroxi-hexadecanoico y 17-hidroxi-octadecanoico, y quizá el ácido 9-hidroxi-octadeca-*trans*-10,*trans*-12-dienoico (dimorfecólico) y 13-hidroxi-octadeca-*cis*-9,*trans*-11-dienoico (coriólico). Posiblemente el ácido graso hidroxilado más prominente en el uso farmacéutico actual es el ácido ricinoleico, el ácido (D-(-)12-hidroxi-octadec-*cis*-9-enoico, que comprende hasta 90% de aceite de ricino, que también a menudo se utiliza en forma hidrogenada. Los ácidos grasos epoxi, metoxi, y furanoides son de un interés práctico sólo limitado en el contexto de esta descripción.

[00127] Por lo general, la insaturación, ramificación o cualquier otra clase de derivatización de un ácido graso es lo más compatible con la intención de la presente descripción de que el sitio de tal modificación esté en el centro o parte terminal de una cadena de ácido graso. Los ácidos grasos *cis*-insaturados también son más preferibles que los ácidos grasos *trans*-insaturados y los radicales grasos con menos dobles enlaces se prefieren sobre aquellos con múltiples dobles enlaces, debido a la sensibilidad de oxidación de los últimos. Además, los lípidos de cadenas simétricas generalmente se adaptan mejor que los lípidos de cadenas asimétricas.

[00128] Un lípido preferido de la Fórmula III, por ejemplo, es una fosfatidilcolina natural, que se denominó lecitina. Puede obtenerse del huevo (rico en radicales palmítico, C_{16:0}, y oleico, C_{18:1}, pero que también comprende esteárico, C_{18:0}, palmitoleico, C_{16:1}, linolénico, C_{18:2}, y araquidónico, C_{20:4}), soya (rica en cadenas insaturadas C₁₈, pero que también contiene

algún radical palmítico, entre unos cuantos otros), coco (rico en cadenas saturadas), aceitunas (ricas en cadenas monoinsaturadas), azafrán (alazor) y girasoles (ricos en ácido n-6 linoleico), linaza (rica en ácido n-3 linolénico), de la grasa de ballena (rica en cadenas monoinsaturadas n-3), de la primavera o primula (rica en cadenas n-3). Las fosfatidil etanolaminas naturales preferidas (usualmente denominadas cefalinas) se originan con frecuencia del huevo o soya. Las esfingomielinas preferidas de origen biológico se preparan típicamente a partir de huevos o tejido cerebral. Las fosfatidilserinas preferidas también se originan típicamente del material cerebral, mientras que el fosfatidilglicerol se extrae de manera preferencial de las bacterias, tal como *E. coli*, o bien se prepara por medio de transfosfatidilación, la utilizar fosfolipasa D, y comenzar con una fosfatidilcolina natural. Los fosfatidilinositoles preferiblemente utilizados se aíslan de fosfolípidos comerciales de soya o extractos de hígado bovino. El ácido fosfatídico preferido se extrae de cualquiera de las fuentes mencionadas o se prepara al utilizar fosfolipasa D a partir de una fosfatidilcolina adecuada.

[00129] Además, las fosfatidil colinas sintéticas (R^4 en la Fórmula III corresponde a 2-etil trimetilamonio), y R^1 y R^2 son cadenas alifáticas, como se define en el párrafo anterior, con 12 a 30 átomos de carbono, de manera preferencial con 14 a 22 átomos de carbono, y aún más preferido con 16 a 20 átomos de carbono, siempre que las cadenas puedan elegirse para asegurar que los ESAs resultantes comprendan bicapas lipídicas fluidas. Típicamente, esto significa el uso de cadenas saturadas relativamente cortas y de insaturadas relativamente más largas. Las esfingomielinas sintéticas (R^4 en la Fórmula IIIB corresponde a 2-etil trimetilamonio), y R^1 son una cadena alifática, como se define en el párrafo anterior, con 10 a 20 átomos de carbono, de manera preferencial con 10 a 14 átomos de carbono por cadena completamente saturada y con 16-20 átomos de carbono por cadena insaturada.

[00130] Las fosfatidil etanolaminas sintéticas (R^4 es 2-aminoetilo), ácidos fosfatídicos sintéticos (R^4 es un protón) o su éster (R^4 corresponde, por ejemplo, a un alquilo de cadena corta, tal como metilo o etilo), fosfatidil serinas sintéticas (R^4 es L o D serina) o fosfatidil (poli) alcoholes sintéticos, tal como fosfatidil inositol, fosfatidil glicerol (R^4 es L o D glicerol) se prefieren como lípidos, en donde R^1 y R^2 son residuos de ácidos grasos de tipo y longitud idénticos o moderadamente diferentes, especialmente tal como se dio en las tablas correspondientes, dadas antes en el texto. Además, R^1 puede representar alquenilo y R^2 grupos hidroxialquilo idénticos, tales como tetradecilhidroxi o hexadecilhidroxi, por ejemplo, ditetradecil o dihexadecylfosfatidil colina o etanolamina, R^1 puede representar alquenilo y R^2 hidroxiacilo, tal como un plasmalógeno (R^4 etil trimetilamonio), o R^1 puede ser acilo, tal

como laurilo, miristoilo o palmitoilo y R^2 puede representar hidroxilo, tal como, por ejemplo, en las lisofosfatidil colinas o lisofosfatidil glicerol o lisofosfatidil etanolaminas naturales o sintéticas, tales como 1-miristoilo o 1-palmitoilolisofosfatidil colina o fosfatidil etanolamina; con frecuencia, R^3 representa hidrógeno.

[00131] Un lípido de la Fórmula IIIB también es un lípido conveniente dentro del sentido de esta descripción. En la Fórmula IIIB, $n = 1$, R^1 es un grupo alqueno, R^2 es un grupo acilamido, R^3 es hidrógeno y R^4 representa 2-etil trimetilamonio (grupo colina). Tal lípido se conoce bajo el nombre de esfingomielina.

[00132] Los lípidos adecuados además son un análogo de lisofosfatidil colina, tal como 1-lauroil-1,3-dihidroxiopropano-3-fosforil colina, un monoglicérido, tales como monooleína o monomiristina, un cerebrósido, polihexósido de ceramida, sulfátido, esfingoplasmalógeno, un gangliósido o un glicérido, que no contienen un grupo fosforilo o fosfono o fosfino libre o esterificado en la posición 3. Un ejemplo de tal glicérido es diacilglicérido o 1-alquenoil-1-hidroxi-2-acil glicérido con cualquier grupo acilo o alqueno, en donde el grupo 3-hidroxi se esterifica por uno de los grupos carbohidratos nombrados, por ejemplo, por un grupo galactosilo tal como una monogalactosil glicerina.

[00133] Los lípidos con propiedades deseables de grupo de cabeza o cadena también pueden formarse por medios bioquímicos, por ejemplo, por medio de fosfolipasas (tal como fosfolipasa A1, A2, B, C y, en particular, D), desaturasas, elongasas, acil transferasas, etc., a partir de precursores naturales o sintéticos.

[00134] Además, un lípido adecuado es cualquier lípido que se contiene en las membranas biológicas y puede extraerse con la ayuda de solventes orgánicos no polares, tal como el cloroformo. Además de los lípidos ya mencionados, tales lípidos también incluyen, por ejemplo, los esteroides, tal como estradiol, o esteroides, tal como colesterol, beta-sitosterol, desmosterol, 7-ceto-colesterol o beta-colestanol, vitaminas liposolubles, tales como los retinoides, vitaminas, tales como vitamina A1 o A2, vitamina E, vitamina K, tal como vitamina K1 o K2 o vitamina D1 o D3, etc.

[00135] Los componentes anfífilos menos solubles comprenden, o preferiblemente comprenden, un lípido sintético, tal como miristoleoilo, palmitoleoilo, petroselinilo, petroselaidilo, oleoilo, elaidilo, *cis* o *trans*-vaccenoilo, linolilo, linolenilo, linolaidilo, octadecatetraenoilo, gondoilo, eicosaenoilo, eicosadienoilo, eicosatrienoilo, araquidoilo, *cis* o *trans*-docosaenoilo, docosadienoilo, docosatrienoilo, docosatetraenoilo, lauroilo, tridecanoilo, miristoilo, pentadecanoilo, palmitoilo, heptadecanoilo, estearoilo o nonadecanoilo,

glicerofosfolípido o derivados correspondientes con cadenas ramificadas o un derivado correspondiente de dialquilo o esfingosina, glucolípido u otro lípido de diacilo o dialquilo.

[00136] El o los componentes anfífilos más solubles se deriva/derivan frecuentemente de los componentes menos solubles listados anteriormente y, para incrementar la solubilidad, se sustituyen y/o forman complejos y/o se asocian con un sustituyente butanoilo, pentanoilo, hexanoilo, heptanoilo, octanoilo, nonanoilo, decanoilo o undecanoilo o varios, sustituyentes seleccionados mutuamente independientes, o con un material diferente para mejorar la solubilidad.

[00137] Un lípido conveniente adicional es un derivado de diacil o dialquil-glicerofosfoetanolamina azo polietoxileno, una didecanoilfosfatidil colina o una diacilfosfoligomaltobionamida.

[00138] En ciertas modalidades, la cantidad de lípido en la formulación es de alrededor de 1% a alrededor de 30%, alrededor de 1% a alrededor de 10%, alrededor de 1% a alrededor de 4%, alrededor de 4% a alrededor de 7% o alrededor de 7% a alrededor de 10% en peso. En una modalidad específica, el lípido es un fosfolípido. En otra modalidad específica, el fosfolípido es una fosfatidilcolina. En una modalidad, las formulaciones proporcionadas en este documento contienen un antimicótico o un antibacteriano, fosfatidilcolina, y un surfactante, en donde la formulación contiene 1-10% en peso de fosfatidilcolina.

4.5. SURFACTANTE

[00139] El término "surfactante" tiene su significado usual. Una lista de surfactantes relevantes y definiciones relacionadas con surfactantes se proporciona en EP 0 475 160 A1 (Véase, por ejemplo, p. 6, l. 5 a p.14, l.17) y Patente de E.U. No. 6,165,500 (véase, por ejemplo, col. 7, l. 60 a col. 19, l. 64) que se incorporan con la presente para referencia, y en Manuales apropiados de surfactantes o farmacéuticos, tal como Handbook of Industrial Surfactants o Farmacopea de E.U., Pharm. Eu. En algunas modalidades, los surfactantes son los descritos en las Tablas 1-18 de la Publicación de Solicitud de Patente de E.U. No. 2002/0012680 A1, publicada el 31 de enero de 2002, cuya descripción se incorpora por la presente para referencia en su totalidad. La siguiente lista por lo tanto sólo ofrece una selección, que de ninguna manera es completa o exclusiva, de varias clases de surfactantes que son especialmente comunes o útiles en conjunto con la presente solicitud de patente. Los surfactantes preferidos para utilizarse de acuerdo con la descripción incluyen aquellos con un HLB (equilibrio hidrófilo - lipófilo) mayor a 12. La lista incluye ácidos grasos ionizados de

cadena larga o alcoholes grasos de cadena larga, sales de amonio de ácidos grasos de cadena larga, tales como sales de alquil o alquenoil-trimetil, dimetil y metil-amonio, sales de alquil o alquenoil-sulfato, dimetil-aminóxidos de ácidos grasos de cadena larga, tales como alquil o alquenoil-dimetil-aminóxidos, ácido graso de cadena larga, por ejemplo, alcanoil, dimetil-aminóxidos y, especialmente, dodecil dimetil-aminóxido, ácido graso de cadena larga, por ejemplo, alquil-N-metilglucamidas y alcanoil-N-metilglucamidas, tales como MEGA-8, MEGA-9 y MEGA-10, N-ácido graso de cadena larga-N,N-dimetilglicinas, por ejemplo, N-alquil-N,N-dimetilglicinas, 3-(ácidos grasos de cadena larga-dimetilamonio)-alcano-sulfonatos, por ejemplo, 3-(acildimetilamonio)-alcanosulfonatos, derivados de ácidos grasos de cadena larga de sales de sulfosuccinato, tales como sales de bis(2-etilalquil) sulfosuccinatoácido graso de cadena larga-sulfobetainas, por ejemplo, acil-sulfobetainas, betainas de ácidos grasos de cadena larga, tales como EMPIGEN BB o ZWITTERGENT-3-16, 3-14, 3-12, 3-10, o -3-8, o polietilen-glicol-acilfenil éteres, especialmente nonaetilen-glicol-octil- fenil éter, polietilen-ácido graso de cadena larga-éteres, especialmente polietilen-acil éteres, tales como nonaetilen-decil éter, nonaetilen-dodecil éter u octaetilen-dodecil éter, polietileneglicol-isoacil éteres, tales como octaetileneglicol-isotridecil éter, ésteres de polietileneglicol-sorbitano-ácido graso de cadena larga, por ejemplo, polietileneglicol-sorbitano-acil ésteres y, especialmente, polioxietilen-monolaurato (por ejemplo. polisorbato 20 o Tween 20), polioxietilen-sorbitan-monooleato (por ejemplo. polisorbato 80 o Tween 80), polioxietilen-sorbitan-monolauroleilato, polioxietilen-sorbitan-monopetroselinato, polioxietilen-sorbitan-monoelaidato, polioxietilen-sorbitan-miristoleilato, polioxietilen-sorbitan-palmitoleinilato, polioxietilen-sorbitan-p-etroselinilato, éteres de polihidroxi-etilen-ácido graso de cadena larga, por ejemplo, polihidroxi-etilen-acil éteres, tales como polihidroxi-etilen-lauril éteres, polihidroxi-etilen-miristoil éteres, polihidroxi-etilen-cetilestearil, polihidroxi-etilen-palmitil éteres, polihidroxi-etilen-oleoil éteres, polihidroxi-etilen-palmitoleoil éteres, polihidroxi-etilen-linoleil, polihidroxi-etilen-4, o 6, o 8, o 10, o 12-lauril, miristoil, palmitoil, palmitoleil, oleoil o linoeil éteres (serie Brij), o en los ésteres correspondientes, polihidroxi-etilen-laurato, miristato, palmitato, estearato u oleato, especialmente polihidroxi-etilen-8-estearato (Mirj 45) y polihidroxi-etilen-8-oleato, aceite de ricino polietoxilado 40 (Cremophor EL), sorbitano-mono ácido graso de cadena larga, por ejemplo, alquilato (serie Arlacel o Span), especialmente como sorbitano-monolaurato (Arlacel 20, Span 20), ácido graso de cadena larga, por ejemplo, acil-N-metilglucamidas, alcanoil-N-metilglucamidas, especialmente decanoil-N-metilglucamida, dodecanoil-N-metilglucamida,

sulfatos de ácidos grasos de cadena larga, por ejemplo, alquil-sulfatos, sales de alquil sulfatos, tales como lauril-sulfato (SDS), oleoil-sulfato; tioglucósidos de ácidos grasos de cadena larga, tales como alquiltioglucósidos y, especialmente, heptil, octil y nonil-beta-D-tioglucopiranosido; derivados de ácidos grasos de cadena larga de diversos carbohidratos, tales como pentosas, hexosas y disacáridos, especialmente alquil-glucósidos y maltósidos, tales como hexil, heptil, octil, nonil y decil-beta-D-glucopiranosido o D-maltopiranosido; además una sal, especialmente una sal sódica, de colato, desoxicolato, glicocolato, glicodesoxicolato, taurodesoxicolato, taurocolato, una sal de ácido graso, especialmente oleato, elaidato, linoleato, laurato, o miristato, más a menudo en forma de sodio, lisofosfolípidos, ácido n-octadecilen-glicerofosfatídico, octadecilen-fosforilglicerol, octadecilen-fosforilserina, ácidos n-ácido graso de cadena larga-glicerofosfatídicos, tales como ácidos n-acil-glicerofosfatídicos, especialmente ácidos lauril glicerofosfatídicos, ácido oleoil-glicerofosfatídico, n-ácido graso de cadena larga-fosforilglicerol, tales como n-acil-fosforilglicerol, especialmente lauril, miristoil, oleoil o palmitoeloil-fosforilglicerol, n-ácido graso de cadena larga-fosforilserina, tales como n-acil-fosforilserina, especialmente lauril, miristoil, oleoil o palmitoeloil-fosforilserina, ácido n-tetradecil-glicerofosfatídico, n-tetradecil-fosforilglicerol, n-tetradecil-fosforilserina, correspondiente, elaidoil, vaccenil-lisofosfolípidos, que corresponden a fosfolípidos de cadena corta, así como todos los polipéptidos activos en superficie y, de esta manera, desestabilizantes de membranas. Las cadenas de surfactantes se eligen típicamente para que estén en un estado fluido o por lo menos sean compatibles con el mantenimiento del estado de cadena fluida en los agregados portadores.

[00140] La Tabla 6 lista los surfactantes preferidos de acuerdo con la descripción.

Tabla 6

Surfactantes no iónicos preferidos para su uso en combinación con un antimicrobiano proporcionado en este documento

Cadena de ácido graso		Surfactantes no iónicos (S)					Marcas seleccionadas
		Cabeza / Tipo / TM					
Nombres	Longitud: no. de dobles enlaces	POE-sorbitan-éster	POE-éter Brij, Macrogo	POE-éster	POE-fenoxi-éter		
		Tween	I	Myrj, Nonex	Triton		
Behen(o)ilo	C24						
Eruca(o)ilo	C22						
	C22:1-13cis						
Araquin(o)ilo	C20						
Gadolen(o)ilo	C20:1-11cis						
Araquidon(o)ilo	C20:4-5,8,11,14cis						
Ole(o)ilo	C18:1-9cis	Tween 80	Brij 98	Simulsol-2599	TritonX100*		
Estear(o)ilo	C18	Tween 60		Myrj-52			
Linol(o)ilo	C18:2-9,12cis						
Linole(n/o)ilo	C18:3-9,12,15cis						
Palmitole(o)ilo	C18:1-9cis						
Palmit(o)ilo	C16	Tween 40		NN			
Mirist(o)ilo	C14						

Laur(o)ilo Capr(o)ilo	C12 C10	Tween 20	Brij 35	NN	
Rel. de intervalo de concentraciones L/S (M/M)		5/1 - 1/1 NN: no fácilmente disponible en el mercado pero en principio conveniente	5/1 - 1/1	5/1 - 1/1	4/1 - 3/2
		**Triton no es un oleato, sino un derivado de octilfenoxi- POE Myrj-45: Estearoil-EO8; Myrj-49: Estearoil-EO20 (no en el mercado); Myrj-59: Estearoil-EO100; Myrj-52: Estearoil-EO40; Simulsol-2599 = Macrogol-10-oleato			
				Brij-98: Oleoil-EO20 Brij-35: Lauril-EO23	

[00141] En ciertas modalidades, el surfactante es un surfactante no iónico. El surfactante puede presentarse en la formulación en alrededor de 1% a alrededor de 50%, alrededor de 1% a alrededor de 10%, alrededor de 1% a alrededor de 4%, alrededor de 4% a alrededor de 7% o alrededor de 7% a alrededor de 10% en peso. En ciertas modalidades, el surfactante no iónico se selecciona del grupo que consiste en: polioxietilen sorbitanos (surfactantes de polisorbato), estearatos de polihidroxietileno o lauriléteres de polihidroxietileno (surfactantes Brij). En una modalidad específica, el surfactante es un polioxietilen-sorbitan-monooleato (por ejemplo, polisorbato 80 o Tween 80). En ciertas modalidades, el polisorbato puede tener cualquier cadena con 12 a 20 átomos de carbono. En ciertas modalidades, el polisorbato es fluido en la formulación, el cual puede contener uno o más dobles enlaces, ramificaciones, o grupos ciclo.

4.6. FORMULACIONES

[00142] Las formulaciones proporcionadas en este documento pueden contener 1 a 10% en peso, 1 a 15 % en peso, 1 a 20% en peso, o 1 a 30% en peso de un antimicrobiano proporcionado en este documento. Las formulaciones proporcionadas en este documento pueden contener 1 a 10% en peso, 1 a 15 % en peso, 1 a 20% en peso, o 1 a 30% en peso del lípido. Las formulaciones proporcionadas en este documento pueden contener 1 a 10% en peso, 1 a 15 % en peso, 1 a 20% en peso, 1 a 30% en peso de surfactante, 1 a 40% en peso, o 1 a 50% en peso.

[00143] Ejemplos de formulaciones basadas en lípidos que pueden utilizarse en los métodos descritos en este documento incluyen, pero no se limitan a, emulsiones, nanoemulsiones, vesículas, liposomas, micelas, microesferas, nanoesferas, emulsiones, discos de lípidos, y conglomerados de lípidos inespecíficos.

[00144] En una modalidad específica, la formulación es una vesícula sub microscópica ultra-deformable. Cada portador vesicular vence la barrera de la piel espontáneamente, para depositar el fármaco en los tejidos profundos, a medida que se arrastra de la superficie seca a la región rica en agua debajo de la piel. Cuando se aplica a la piel, el portador busca y aprovecha las rutas hidrófilas o "poros" entre las células en la piel, los cuales se que abren lo suficiente para permitir que la vesícula completa pase en conjunto con su carga de fármaco, y se deforma en extremo para lograr esto sin perder su integridad vesicular o liberar su carga. El portador entonces evita la microvasculatura local con el fin de depositar el fármaco a diversas profundidades en o por debajo de la piel, donde el ingrediente activo se libera de manera preferencial y lentamente a su tejido destinado.

[00145] Las formulaciones proporcionadas en este documento pueden tener un intervalo de proporciones de lípido a surfactante. Las proporciones pueden expresarse en función de términos molares (mol de lípido/mol de surfactante). La proporción molar de lípido a surfactante en las formulaciones proporcionadas en este documento puede ser de alrededor de 1:2 a alrededor de 10:1. En ciertas modalidades, la proporción es de alrededor de 1:1 a alrededor de 2:1, de alrededor de 2:1 a alrededor de 3:1, de alrededor de 3:1 a alrededor de 4:1, de alrededor de 4:1 a alrededor de 5:1, o de alrededor de 5:1 a alrededor de 10:1. En modalidades específicas, la proporción de lípido a surfactante es de alrededor de 1.0, alrededor de 1.25, alrededor de 1.5, alrededor de 1.75, alrededor de 2.0, alrededor de 2.5, alrededor de 3.0, o alrededor de 4.0.

[00146] Las formulaciones proporcionadas en este documento pueden tener proporciones variables de antimicrobiano a lípido. Las proporciones pueden expresarse en función de proporciones molares (mol de antimicótico/mol de lípido). La proporción molar de antimicrobiano a lípido en las formulaciones proporcionadas en este documento puede ser de alrededor de 1:50 a alrededor de 50:1, de alrededor de 1:25 a alrededor de 25:1, de alrededor de 1:10 a alrededor de 10:1, de alrededor de 1:5 a alrededor de 5:1, de alrededor de 1:50 a alrededor de 50:1, o de alrededor de 0.2:1 a alrededor de 2:1. En ciertas modalidades, la relación es de alrededor de 0.2:1 a alrededor de 0.7:1, de alrededor de 0.7:1 a alrededor de 1.2:1, de alrededor de 1.2:1 a alrededor de 1.7:1, o de alrededor de 1.7:1 a alrededor de 2:1.

[00147] Las formulaciones proporcionadas en este documento también pueden tener cantidades variables de la cantidad total de los siguientes tres componentes: el antimicrobiano, lípido y surfactante combinados (TA). La cantidad TA puede indicarse en función del porcentaje en peso de la composición total. En una modalidad, la TA es de alrededor de 1% a alrededor de 40%, alrededor de 5% a alrededor de 30%, alrededor de 7.5% a alrededor de 15%, alrededor de 5% a alrededor de 10%, alrededor de 10% a alrededor de 20%, o alrededor de 20% a alrededor de 30%. En modalidades específicas, la TA es 8%, 9%, 10%, 15%, o 20%.

[00148] Los intervalos seleccionados para las cantidades totales de lípidos, proporciones lípido/surfactante (mol/mol) y las proporciones antimicrobiano/surfactante (mol/mol) para las formulaciones antimicrobianas proporcionadas en este documento, se describen en la Tabla 7 a continuación:

Tabla 7: Lípido total, proporciones lípido a surfactante y proporciones antimicrobiano a lípido

TA (antimicrobiano, lípido y surfactante) (%)	Lípido/Surfactante (mol/mol)	Antimicrobiano/Lípido (mol/mol)
5 a 10	1.0 a 1.25	0.20 a 0.75
5 a 10	1.0 a 1.25	0.75 a 1.25
5 a 10	1.0 a 1.25	1.25 a 2.00
5 a 10	1.25 a 1.75	0.20 a 0.75
5 a 10	1.25 a 1.75	0.75 a 1.25
5 a 10	1.25 a 1.75	1.25 a 2.00
5 a 10	1.75 a 2.25	0.20 a 0.75
5 a 10	1.75 a 2.25	0.75 a 1.25
5 a 10	1.75 a 2.25	1.25 a 2.00
5 a 10	2.25 a 3.00	0.20 a 0.75
5 a 10	2.25 a 3.00	0.75 a 1.25
5 a 10	2.25 a 3.00	1.25 a 2.00
5 a 10	2.25 a 3.00	2.00 a 2.25
5 a 10	3.00 a 4.00	0.20 a 0.75
5 a 10	3.00 a 4.00	0.75 a 1.25
5 a 10	3.00 a 4.00	1.25 a 2.00
5 a 10	3.00 a 4.00	2.00 a 2.25
10 a 20	1.0 a 1.25	0.20 a 0.75
10 a 20	1.0 a 1.25	0.75 a 1.25
10 a 20	1.0 a 1.25	1.25 a 2.00
10 a 20	1.25 a 1.75	0.20 a 0.75
10 a 20	1.25 a 1.75	0.75 a 1.25
10 a 20	1.25 a 1.75	1.25 a 2.00
10 a 20	1.75 a 2.25	0.20 a 0.75
10 a 20	1.75 a 2.25	0.75 a 1.25
10 a 20	1.75 a 2.25	1.25 a 2.00
10 a 20	2.25 a 3.00	0.20 a 0.75
10 a 20	2.25 a 3.00	0.75 a 1.25
10 a 20	2.25 a 3.00	1.25 a 2.00
10 a 20	2.25 a 3.00	2.00 a 2.50
10 a 20	3.00 a 4.00	0.20 a 0.75
10 a 20	3.00 a 4.00	0.75 a 1.25
10 a 20	3.00 a 4.00	1.25 a 2.00
10 a 20	3.00 a 4.00	2.00 a 2.50

[00149] Las formulaciones proporcionadas en este documento pueden contener opcionalmente uno o más de los ingredientes siguientes: co-solventes, agentes quelantes, reguladores de pH, antioxidantes, conservadores, microbicidas, emolientes, humectantes, lubricantes, y espesantes. Las cantidades preferidas de los componentes opcionales se describen en la Tabla 8.

[00150] Las formulaciones proporcionadas en este documento pueden incluir un regulador de pH para ajustar el pH de la solución acuosa a un intervalo de pH 3.5 a pH 9.5, pH 4 a pH 7.5, o pH 4 a pH 6.5. Ejemplos de reguladores de pH incluyen, pero no se limitan a, reguladores de pH de acetato, reguladores de pH de lactato, reguladores de pH de fosfato, y reguladores de pH de propionato.

[00151] Las formulaciones proporcionadas en este documento se formulan típicamente en medios acuosos. Las formulaciones pueden formularse con o sin co-solventes, tales como alcoholes inferiores.

[00152] Un "microbicida" o agente "antimicrobiano" se agrega comúnmente para reducir el conteo bacteriano en las formulaciones farmacéuticas. Algunos ejemplos de microbicidas son alcoholes de cadena corta, incluyendo alcohol etílico e isopropílico, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol clorobencílico, alcohol diclorobencílico, hexaclorofeno; compuestos fenólicos, tales como cresol, 4-cloro-m-cresol, p-cloro-m-xilenol, diclorofeno, hexaclorofeno, yoduro de povidona; parabenos, especialmente alquil-parabenos, tales como metil, etil, propil, o butil-parabeno, bencil parabeno; ácidos, tales como ácido sórbico, ácido benzoico y sus sales; compuestos de amonio cuaternario, tales como sales dealconio, por ejemplo, un bromuro, sales de benzalconio, tal como un cloruro o un bromuro, sales de cetrimonio, por ejemplo, un bromuro, sales de fenoalquecinio, tales como bromuro de fenododecinio, cloruro de cetilpiridinio y otras sales; además, compuestos mercuriales, tales como acetato, borato, o nitrato fenilmercúrico, tiomersal, clorhexidina o su gluconato, o cualquier compuesto antibióticamente activo de origen biológico, o cualquier mezcla adecuada de los mismos.

[00153] Ejemplos de "antioxidantes" son hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT) y di-ter-butilfenol (LI178002, LI256548, HWA-131, BF-389, CI-986, PD-127443, E-5119, BI-L-239XX, etc.), butilhidroquinona terciaria (TBHQ), galato de propilo (PG), 1-O-hexil-2,3,5-trimetilhidroquinona (HTHQ); aminas aromáticas (difenilamina, p-alquiltio-o-anisidina, derivados de etilendiamina, carbazol, tetrahidroindenoindol); fenoles y ácidos fenólicos (guayacol, hidroquinona, vainillina, ácidos gálicos y sus ésteres, ácido protocatecoico, ácido quínico, ácido siríngico, ácido elágico, ácido salicílico, ácido nordihidroguayarético (NDGA), eugenol); tocoferoles (incluyendo tocoferoles (alfa, beta, gamma, delta) y sus derivados, tales como tocoferil-acilato (por ejemplo, acetato, laurato, miristato, palmitato, oleato, linoleato, etc., o cualquier otro tocoferil-lipoato adecuado), tocoferil-polioxietilen-succinato; trolox y amida correspondiente y análogos de tiocarboxamida; ácido ascórbico y sus sales, isoascorbato, ácidos (2 o 3 o 6)-o-

alquilascórbicos, ésteres de ascorbilo (por ejemplo, ácido 6-o-lauroil, miristoil, palmitoil, oleoil, o linoleoil-L-ascórbico, etc.). También son útiles los compuestos preferentemente oxidados, tales como bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, tiourea; agentes quelantes, tales como ácido etilenglicol-bis-(2-aminoetil)-N,N,N',N'-tetraacético (EDTA), ácido etilendioxi-dietilen-dinitrilo-tetracético (GDTA), desferral; diversos sistemas endógenos de defensa, tales como transferrina, lactoferrina, ferritina, ceruloplasmina, haptoglobina, hemopexina, albúmina, glucosa, ubiquinol-10); antioxidantes enzimáticos, tales como superóxido dismutasa y complejos metálicos con actividad similar, incluyendo catalasa, glutatión peroxidasa y moléculas menos complejas, tales como beta-caroteno, bilirrubina, ácido úrico; flavonoides (flavonas, flavonoles, flavononas, flavanonaes, chaconas, antocianinas), N-acetilcisteína, mesna, glutatión, derivados de tiohistidina, triazoles, taninos, ácido cinámico, ácidos hidroxycinamáticos y sus ésteres (ácidos cumáricos y ésteres, ácido cafeico y sus ésteres, ácido ferúlico, (iso-) ácido clorogénico, ácido sinápico); extractos de especias (por ejemplo, de clavo, canela, salvia, romero, macis, orégano, pimienta de Jamaica, nuez moscada); ácido carnósico, carnosol, ácido carsólico; ácido rosmarínico, rosmaridifenol, ácido gentísico, ácido ferúlico; extractos de harina de avena, tales como avenatramida 1 y 2; tioéteres, ditioéteres, sulfóxidos, disulfuros de tetralquiltiuram; ácido fítico, derivados de esteroides (por ejemplo, U74006F); metabolitos del triptófano (por ejemplo, 3-hidroxiquinurenina, ácido 3-hidroxiantranílico), y organochalcogénidos.

[00154] Los “espesantes” se utilizan para incrementar la viscosidad de las formulaciones farmacéuticas también, y pueden seleccionarse de polímeros hidrófilos farmacéuticamente aceptables, tales como derivados parcialmente eterificados de celulosa, que comprenden carboximetil, hidroxietil, hidroxipropil, hidroxipropilmetil o metil-celulosa; polímeros hidrófilos completamente sintéticos que comprenden poliacrilatos, polimetacrilatos, poli(hidroxietil), poli(hidroxipropil), poli(hidroxipropilmetil)metacrilato, poliacrilonitrilo, metalil-sulfonato, polietilenos, polioxietilenos, polietilen glicoles, polietilen glicol-láctido, polietilen glicol-diacrilato, polivinilpirrolidona, alcoholes polivinílicos, poli(propilmetacrilamida), poli(propilen fumarato-co-etilen glicol), poloxámeros, poliaspartamida, (hidrazina reticulada) ácido hialurónico, silicona; gomas naturales que comprenden alginatos, carragenina, goma guar, gelatina, tragacanto, pectina (amidada), xantana, colágena de quitosano, agarosa; mezclas y derivados adicionales o co-polímeros de los mismos y/u otros polímeros farmacéuticamente, o por lo menos biológicamente, aceptables.

[00155] Las formulaciones proporcionadas en este documento también pueden comprender un medio líquido polar. Las formulaciones proporcionadas en este documento pueden administrarse en un medio acuoso. Las formulaciones proporcionadas en este documento pueden estar en forma de una solución, suspensión, emulsión, crema, loción, ungüento, gel, rocío, solución formadora de películas o laca.

[00156] En una modalidad, la descripción se relaciona específicamente con el uso de un antimicrobiano como se proporciona en este documento, un fosfolípido, y un surfactante no iónico, para la preparación de una composición farmacéutica para tratar una infección micótica o bacteriana, respectivamente. En este contexto, la descripción se relaciona con una formulación o composición farmacéutica que comprende un antimicrobiano proporcionado en este documento, para el tratamiento de una infección micótica o bacteriana, en donde la formulación o composición farmacéutica se formula para un suministro tópico. En una modalidad, la infección micótica no es onicomicosis.

[00157] La Tabla 8 lista los excipientes preferidos para la formulación.

Tabla 8

Excipientes preferidos para su uso en combinaciones con un antimicrobiano proporcionado en este documento

Antioxidante	Molar (M) o	Actividad designada		Molar (M) o % en peso	Regulador de pH	Molar
		Rel. p%*	Antibiótico			
<i>Primario</i>						
Hidroxianisol butilado, BHA		0.1-8	Acetato	30-150 mM	Acetato	30-150 mM
Hidroxitolueno butilado, BHT		0.1-4	Alcohol bencílico	0.1-3	Fosfato	10-50 mM
Timol		0.1-1	Butilparabeno	0.1-3	Trietanolamina HCL	30-150 mM
Metabisulfito (PM = 190.1)	1-5 mM		Etilparabeno	0.1-3		
Bisulfito	1-5 mM		Imidourea (PM = 388.30)	0.1-1		
Tiourea (PM = 76.12)	1-10 mM		Dimetoxano (PM = 174.2)	0.03-0.1		
Monotioglicerol (PM = 108.16)	1-20 mM		Metilparabeno	0.1-5		
		0.02-0.2	Fenoxietanol	0.1-5		
Galato de propilo (PM = 212.2)			Cloruro de benzalconio	0.01-0.2		
Ascorbato (PM = 175.3 + ión)	1-10 mM		Cloruro de bencetonio	0.01-0.1		
Ascorbato de palmitilo		0.01-1	Fenol	0.05-2		
Tocoferol-PEG		0.5-5	Alcohol feniletílico	0.1-1		
<i>Secundario (agente quelante)</i>						
EDTA (PM = 292)	1-10 mM		Timerosal	0.005-0.1		
EGTA (PM = 380.35)	1-10 mM					
Desferal (PM = 656.79)	0.1-5 mM					

*Como porcentaje de la cantidad de Lípido Total

EGTA = Ácido etilen glicol-bis-(2-aminoetil)-N,N,N',N' -tetraacético
EDTA = ácido etilendioxi-dietilen-dinitrilo-tetraacético

4.7. FORMULACIONES VESICULARES

[00158] Aunque no se limiten a ningún mecanismo de acción o teoría alguna, las formulaciones proporcionadas en este documento pueden formar vesículas o ESAs, caracterizados por su adaptabilidad, capacidad de deformación, o de penetración.

[00159] El término "adaptabilidad" de la vesícula o agregado que gobierna la "curvatura de superficie tolerable" se define como la capacidad de una vesícula o agregado dado de cambiar fácilmente sus propiedades, tales como forma, proporción de alargamiento, y proporción superficie a volumen. Las vesículas proporcionadas en este documento pueden caracterizarse por su capacidad para ajustar la forma y propiedades de los agregados a la tensión anisótropa ocasionada por el cruce en el poro. Una adaptabilidad suficiente implica que una vesícula o un agregado pueden sostener diferentes fuerzas o tensiones unidireccionales, tal como la ocasionada por la presión, sin fragmentación extensa, lo que define un agregado "estable". Si un agregado pasa a través de una barrera que cumple con esta condición, los términos "adaptabilidad" y "capacidad de deformación" (forma), más "permeabilidad", son en esencia equivalentes. Una "barrera", en el contexto de esta descripción, es (como, por ejemplo, en EP 0 475 160 y WO 98/17255) un cuerpo con poros estrechos que se extienden a lo largo, tales poros estrechos tienen un radio que es por lo menos 25% más pequeño que el radio de los ESAs (considerado como esférico) antes de que los ESAs penetren por tales poros.

[00160] El término "estrecho", utilizado con respecto a un poro, implica que el radio del poro de manera significativa es, típicamente por lo menos 25%, más pequeño que el radio de la entidad probada con respecto a su capacidad para cruzar el poro. La diferencia necesaria debe ser típicamente más grande para los poros más estrechos. Utilizar 25% de límite es por lo tanto bastante apropiado para >150 nm de diámetro, mientras que un requisito de diferencia de >100% es más apropiado para los sistemas más pequeños, por ejemplo, con <50 nm de diámetro. Para diámetros de alrededor de 20 nm, una diferencia en el diámetro del agregado de por lo menos 200% a menudo se requiere.

[00161] El término "semipermeable", utilizado con respecto a una barrera, implica que una solución puede cruzar las aberturas a través de la barrera, mientras que una suspensión de agregados no adaptables (suficientemente grandes para aplicar la definición antes mencionada de poros "estrechos") no puede. Las vesículas lipídicas convencionales (liposomas) elaboradas a partir de cualquier fosfatidilcolina común en la fase laminosa de gel, o a partir de cualquier mezcla de fosfatidilcolina biológica/colesterol 1/1 mol/mol o a partir

de gotitas de aceite comparablemente grandes, todo teniendo el diámetro relativo especificado, son tres ejemplos para tales agregados no adaptables.

[00162] El término "estable" significa que los agregados probados no cambian su diámetro espontáneamente ni bajo la tensión mecánica relacionada con el transporte (por ejemplo, durante el paso a través de una barrera semipermeable) de manera inaceptable, lo que más a menudo significa sólo a un grado farmacéuticamente aceptable. Un cambio del 20-40% se considera normalmente aceptable; la reducción por la mitad o duplicación del diámetro del agregado son inciertas, y un cambio más grande de diámetro es típicamente inaceptable. Alternativa y muy convenientemente, el cambio en el diámetro del agregado, que resulta de cruzar el poro bajo presión, se utiliza para valorar la estabilidad del sistema; y los mismos criterios entonces se aplican en cuanto a poros "estrechos", con los debidos cambios. Para obtener el valor correcto para el cambio en el diámetro del agregado, una corrección para los efectos de flujo/vórtice puede ser necesaria. Estos procedimientos se describen con mayor detalle en las publicaciones del solicitante en Cevc *et. al.*, Biochim. Biophys. Acta 2002; 1564:21-30.

[00163] El paso sin destrucción de los agregados lipídicos mixtos ultradeformables a través de poros estrechos en una barrera semipermeable, de esta manera, es un diagnóstico de la alta adaptabilidad del agregado. Si el radio del poro es dos veces más pequeño que el radio promedio del agregado, el agregado debe cambiar su forma y proporción de superficie a volumen por lo menos en 100% para pasar sin fragmentación a través de la barrera. Un cambio fácil y reversible en la forma del agregado implica inevitablemente una alta capacidad de deformación del agregado, y requiere una gran adaptación de la proporción superficie a volumen. Un cambio en la proporción superficie a volumen per se implica: a) alta compresibilidad de volumen, por ejemplo, en el caso de gotitas compactas que contienen material diferente a, e inmiscible con, el fluido en suspensión; b) alta permeabilidad de membrana del agregado, por ejemplo, en el caso de vesículas que están libres para intercambiar líquido entre el volumen de vesícula interior y exterior.

4.8. ENSAYOS DE VIABILIDAD CELULAR Y PROLIFERACIÓN CELULAR

[00164] Muchos ensayos bastante conocidos en la técnica pueden utilizarse para valorar la proliferación y la viabilidad de las células bacterianas o agentes micóticos después de la exposición a las formulaciones proporcionadas en este documento. Por ejemplo, la proliferación celular puede analizarse al medir la incorporación de Bromodesoxiuridina

(BrdU), incorporación de timidina (3H), por conteo celular directo, o al detectar cambios en la transcripción, traducción o la actividad de genes conocidos tales como proto-oncogenes (por ejemplo, fos, myc) o marcadores del ciclo celular (Rb, cdc2, ciclina A, D1, D2, D3, E, etc). Los niveles de tal proteína y mRNA y la actividad pueden determinarse por cualquier método bien conocido en la técnica. Por ejemplo, la proteína puede cuantificarse por métodos conocidos de inmunodiagnóstico, tales como ELISA, hibridación tipo Western o inmunoprecipitación al utilizar anticuerpos, incluyendo anticuerpos disponibles comercialmente. El mRNA puede cuantificarse al utilizar métodos que se conocen bien y son rutinarios en la técnica, por ejemplo, al utilizar análisis tipo northern, protección contra RNasas, o reacción en cadena de la polimerasa en relación con transcripción inversa.

[00165] La viabilidad celular puede valorarse al utilizar tinción de azul de tripano u otros marcadores de muerte o viabilidad celular conocidos en la técnica. En una modalidad específica, el nivel de ATP celular se mide para determinar la viabilidad celular. En modalidades específicas, la viabilidad celular se mide en períodos de tres días y de siete días al utilizar un ensayo estándar en la técnica, tal como el CellTiter-Glo Assay Kit (Promega) que mide los niveles de ATP intracelular. Una reducción en el ATP celular es indicio de un efecto citotóxico. En otra modalidad específica, la viabilidad celular puede medirse en el ensayo de captación de rojo neutro. En otras modalidades, la observación visual para cambios morfológicos puede incluir alargamiento, granularidad, células con bordes irregulares, una apariencia membranosa, redondeo, desprendimiento de la superficie del pozo, u otros cambios. A estos cambios se les da una designación de T (100% tóxico), PVH (parcialmente tóxico-muy fuerte-80%), PH (parcialmente tóxico-fuerte-60%), P (parcialmente tóxico-40%), Ps (parcialmente tóxico-ligero-20%), o 0 (sin toxicidad-0%), lo que se conforma al grado de citotoxicidad observada. Una concentración inhibitoria (citotóxica) de células al 50% (IC_{50}) se determina por un análisis de regresión de estos datos.

[00166] La toxicidad y/o eficacia de una formulación, de acuerdo con la invención, puede determinarse por procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales experimentales, por ejemplo, para determinar la LD_{50} (la dosis letal para 50% de la población) y la ED_{50} (la dosis terapéuticamente efectiva en 50% de la población). La proporción de las dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico, y puede expresarse como la proporción LD_{50}/ED_{50} . Se prefiere una formulación, identificada de acuerdo con la invención, que exhibe grandes índices terapéuticos. Aunque puede utilizarse una formulación, identificada de acuerdo con la invención, que exhibe efectos secundarios

tóxicos, debe tenerse cuidado en diseñar un sistema de suministro que oriente tales agentes al sitio del tejido afectado, con el fin de minimizar el daño potencial a las células no infectadas y, con ello, reducir los efectos secundarios.

[00167] Los datos obtenidos de los ensayos de cultivos celulares y estudios en animales pueden utilizarse para formular un intervalo de dosificación de una formulación identificada de acuerdo con la invención, para su uso en humanos. La dosificación de tales agentes yace preferiblemente dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen la ED_{50} con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este intervalo, lo que depende de la forma de dosificación empleada y la ruta de administración utilizada. Para cualquier agente utilizado en el método de la invención, la dosis terapéuticamente efectiva puede estimarse inicialmente a partir de ensayos en cultivos celulares. Puede formularse una dosis en modelos animales para lograr un intervalo de concentraciones plasmáticas circulantes que incluye la IC_{50} (es decir, la concentración de la formulación de prueba que logra la mitad de la inhibición máxima de los síntomas) cuando se determina en cultivo celular. Tal información puede utilizarse para determinar con mayor precisión las dosis útiles en humanos. Los niveles en el plasma pueden medirse, por ejemplo, por cromatografía líquida de alta resolución.

4.9. ENSAYOS DE CONTEOS DE ESPORAS

[00168] Cualquier ensayo bien conocido en la técnica puede utilizarse para determinar el conteo de esporas de los agentes microbianos después de la exposición a las formulaciones proporcionadas en este documento. Por ejemplo, el conteo de esporas microbianas viables puede medirse por conteo de colonias, y luego el conteo total de esporas microbianas puede medirse por conteo microscópico directo. La proporción del conteo de esporas microbianas viables a totales produce la fracción de esporas que permanecen viables dentro de una muestra dada.

[00169] Un procedimiento para contar colonias para determinar la concentración de endosporas, por ejemplo, se comprende de las etapas de (1) impactar por calor una muestra microbiana para eliminar las células vegetativas mientras las esporas microbianas permanecen viables, (2) cultivar en placas un volumen conocido de la muestra con un factor de dilución conocido en un medio de crecimiento, y (3) incubar las placas de crecimiento durante 2 días. Por último, las colonias visibles resultantes pueden contarse y reportarse como unidades formadoras de colonias (CFU's). Un procedimiento para conteo microscópico directo, por ejemplo, se comprende de las etapas de (1) colocar una muestra microbiana en un

portaobjetos con una muesca de un volumen conocido, y (2) contar las esporas en cada uno de los diversos cuadros y multiplicar al conteo promedio por un factor apropiado para proporcionar el número de células totales por mililitro en la suspensión original.

4.10. MÉTODOS DE ADMINISTRACIÓN

4.10.1 PLANTAS

[00170] Las formulaciones proporcionadas en este documento pueden suministrarse a una planta con el fin de reducir la proliferación o la viabilidad de un agente microbiano que ha infectado a la planta.

[00171] Cualquier especie de planta maderera, ornamental o decorativa, de cultivo o cereal, de fruta o vegetal, y las algas (por ejemplo, *Chlamydomonas reinhardtii*) puede utilizarse en los métodos proporcionados en este documento. Ejemplos no limitantes de plantas incluyen plantas del género *Arabidopsis* o el género *Oryza*. Otros ejemplos incluyen plantas de los géneros *Acorus*, *Aegilops*, *Allium*, *Amborella*, *Antirrhinum*, *Apium*, *Arachis*, *Beta*, *Betula*, *Brassica*, *Capsicum*, *Ceratopteris*, *Citrus*, *Cryptomeria*, *Cycas*, *Descurainia*, *Eschscholzia*, *Eucalyptus*, *Glycine*, *Gossypium*, *Hedyotis*, *Helianthus*, *Hordeum*, *Ipomoea*, *Lactuca*, *Linum*, *Liriodendron*, *Lotus*, *Lupinus*, *Lycopersicon*, *Medicago*, *Mesembryanthemum*, *Nicotiana*, *Nuphar*, *Pennisetum*, *Persea*, *Phaseolus*, *Physcomitrella*, *Picea*, *Pinus*, *Poncirus*, *Populus*, *Prunus*, *Robinia*, *Rosa*, *Saccharum*, *Schedonorus*, *Secale*, *Sesamum*, *Solanum*, *Sorghum*, *Stevia*, *Thellungiella*, *Theobroma*, *Triphysaria*, *Triticum*, *Vitis*, *Zea*, o *Zinnia*.

[00172] Además de una planta, la presente invención proporciona cualquier clon de tal planta, semilla, material de propagación o progenie híbrida y descendientes, y cualquier parte de cualquiera de éstos, tales como cortezas, simientes. La invención proporciona cualquier propágulo vegetal, es decir, cualquier parte que pueda utilizarse en la reproducción o propagación, sexual o asexual, incluyendo cortezas, semillas, etcétera. Por la invención también se abarca una planta que es una progenie propagada sexual o asexualmente, el clon o descendiente de tal planta, o cualquier parte o propágulo de la planta, progenie, clon o descendiente. Extractos y derivados vegetales también se proporcionan.

[00173] Las plantas incluidas en la invención son cualquier planta susceptible a las técnicas de transformación, incluyendo gimnospermas y angiospermas, tanto monocotiledóneas como dicotiledóneas.

[00174] Ejemplos de angiospermas monocotiledóneas incluyen, pero no se limitan a, espárrago, maíz de campo y dulce, cebada, trigo, arroz, sorgo, cebolla, mijo perla, centeno y avena y otros granos de cereales.

[00175] Ejemplos de angiospermas de dicotiledóneas incluyen, pero no se limitan a, tomate, tabaco, algodón, semilla de colza, habas, soyas, pimientas, lechuga, guisantes, alfalfa, trébol, crucíferas o Brassica oleracea (por ejemplo, col, brócoli, coliflor, coles de Bruselas), rábano, zanahoria, remolachas, berenjena, espinaca, pepino, calabaza, melones, melón cantalupo, girasoles y varias ornamentales.

[00176] Ejemplos de especies madereras incluyen álamo, pino, secoya, cedro, roble, etc.

[00177] Todavía otros ejemplos de plantas incluyen, pero no se limitan a, trigo, coliflor, tomate, tabaco, maíz, petunia, árboles, etc.

[00178] En ciertas modalidades, las plantas de la presente invención son plantas de cultivo (por ejemplo, cereales y legumbres, maíz, trigo, papas, tapioca, arroz, sorgo, mijo, yuca, cebada, guisante, y otros cultivos de raíces, tubérculos, o semillas. Los cultivos de cereales ejemplares utilizados en las composiciones y métodos de la invención incluyen, pero no se limitan a, cualquier especie de planta de pasto o grano (por ejemplo, cebada, maíz, avena, arroz, arroz silvestre, centeno, trigo, mijo, sorgo, triticale, etc.), plantas no de pasto (por ejemplo, lino de trigo, legumbres o soyas, etc.). Las plantas de granos que proporcionan semillas de interés incluyen plantas oleaginosas y plantas leguminosas. Otras semillas de interés incluyen semillas de granos, tales como maíz, trigo, cebada, arroz, sorgo, centeno, etc. Las plantas oleaginosas incluyen algodón, soya, alazor, girasol, crucífera, maíz, alfalfa, palma, coco, etc. Otros cultivos de semillas importantes son colza, remolacha azucarera, maíz, girasol, soya, y sorgo. Las plantas leguminosas incluyen frijoles y guisantes. Los frijoles incluyen guar, algarrobo, alholva, soya, frijoles de huerto, chícharo pinto, garbanzo verde, haba de lima, haba, lentejas, garbanzo, etc.

[00179] Las plantas hortícolas a las que la presente invención puede aplicarse pueden incluir lechuga, endibia, y crucíferas vegetales incluyendo col, brócoli, y coliflor, y los claveles y los geranios. La presente invención también puede aplicarse a tabaco, cucúrbitas, zanahoria, fresa, girasol, tomate, pimienta, crisantemo, álamo, eucalipto, y pino.

[00180] La presente invención puede utilizarse para la transformación de otras especies de plantas, incluyendo, pero sin limitarse a, maíz (*Zea mays*), canola (*Brassica napus*, *Brassica rapa ssp.*), alfalfa (*Medicago sativa*), arroz (*Oryza sativa*), centeno (*Secale cereale*), sorgo (*Sorghum bicolor*, *Sorghum vulgare*), girasol (*Helianthus annuus*), trigo (*Triticum aestivum*), soya (*Glycine max*), tabaco (*Nicotiana tabacum*, *Nicotiana benthamiana*), papa (*Solanum tuberosum*), cacahuete (*Arachis hypogaea*), algodón (*Gossypium hirsutum*), batata (*Ipomoea batatas*), yuca (*Manihot esculenta*), café (*Coffea spp.*), coco (*Cocos nucifera*), piña (*Ananas comosus*), cítricos (*Citrus spp.*), cacao (*Theobroma cacao*), te (*Camellia sinensis*), plátano (*Musa spp.*), aguacate (*Persea americana*), higo (*Ficus casica*), guayaba (*Psidium guajava*), mango (*Mangifera indica*), oliva (*Olea europaea*), papaya (*Carica papaya*), anacardo (*Anacardium occidentale*), macadamia (*Macadamia integrifolia*), almendra (*Prunus amygdalus*), remolachas azucareras (*Beta vulgaris*), avenas, cebada, *Arabidopsis spp.*, vegetales, ornamentales, y coníferas.

4.10.1.1 Métodos de Transformación/Transfección de Plantas

[00181] Cualquier método o sistema de suministro puede utilizarse para el suministro y/o transfección de las formulaciones proporcionadas en este documento a las plantas. Las formulaciones pueden suministrarse solas a una planta, o en combinación con otros agentes.

[00182] La transfección puede lograrse por una gran variedad de medios, como se conoce por los expertos en la técnica. Tales métodos incluyen, pero no se limitan a, transformación mediada por *Agrobacterium* (por ejemplo, Komari *et al.*, 1998, Curr. Opin. Plant Biol., 1:161), transformación mediada por bombardeo de partículas (por ejemplo, Finer *et al.*, 1999, Curr. Top. Microbiol. Immunol., 240:59), electroporación de protoplastos (por ejemplo, Bates, 1999, Methods Mol. Biol., 111:359), infección viral (por ejemplo, Porta and Lomonossoff, 1996, Mol. Biotechnol. 5:209), micro inyección, e inyección de liposomas. Otros sistemas ejemplares de suministro que pueden utilizarse para facilitar la captación, por parte de una célula, de una formulación, incluyen fosfato de calcio y otros mediadores químicos de transporte intracelular, y composiciones de micro inyección. Los métodos alternativos pueden implicar, por ejemplo, el uso de electroporación, o de sustancias químicas que aumentan la captación de ADN libre (o "desnudo"), transformación que utiliza virus o polen y el uso de micro proyección. Las técnicas estándar en biología molecular son comunes en la técnica (por ejemplo, Sambrook *et al.*, 1989, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2nd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York).

[00183] La transformación de plantas, de acuerdo con la invención, puede llevarse a cabo en esencia en cualquiera de las diversas maneras conocidas por los expertos en la técnica de la biología molecular de plantas. (Véase, por ejemplo, *Methods of Enzymology*, Vol. 153, 1987, Wu and Grossman, Eds., Academic Press, incorporado en este documento para referencia).

[00184] La transformación por *Agrobacterium* se utiliza extensamente por los expertos en la técnica para transformar especies de dicotiledóneas. Recientemente, ha habido un progreso sustancial hacia la producción de rutina de plantas transgénicas fértiles y estables en casi todas las plantas monocotiledóneas económicamente relevantes (Toriyama *et al.*, 1988, *Bio/Technology* 6:1072-1074; Zhang *et al.*, 1988, *Plant Cell Rep.* 7:379-384; Zhang *et al.*, 1988, *Theor. Appl. Genet.* 76:835-840; Shimamoto *et al.*, 1989, *Nature* 338:274-276; Datta *et al.*, 1990, *Bio/Technology* 8: 736-740; Christou *et al.*, 1991, *Bio/Technology* 9:957-962; Peng *et al.*, 1991, International Rice Research Institute, Manila, Philippines, pp. 563-574; Cao *et al.*, 1992, *Plant Cell Rep.* 11:585-591; Li *et al.*, 1993, *Plant Cell Rep.* 12:250-255; Rathore *et al.*, 1993, *Plant Mol. Biol.* 21:871-884; Fromm *et al.*, 1990, *Bio/Technology* 8:833-839; Tomes *et al.*, 1995, "Direct DNA Transfer into Intact Plant Cells via Microprojectile Bombardment," in *Plant Cell, Tissue, and Organ Culture: Fundamental Methods*, ed. Gamborg and Phillips (Springer-Verlag, Berlin); D'Halluin *et al.*, 1992, *Plant Cell* 4:1495-1505; Walters *et al.*, 1992, *Plant Mol. Biol.* 18:189-200; Koziel *et al.*, 1993, *Biotechnology* 11: 194-200; Vasil, I. K., 1994, *Plant Mol. Biol.* 25:925-937; Weeks *et al.*, 1993, *Plant Physiol.* 102:1077-1084; Somers *et al.*, 1992, *Bio/Technology* 10: 1589-1594; WO 92/14828). En particular, la transformación mediada por *Agrobacterium* ahora surge también como un método sumamente eficiente de transformación en monocotiledóneas (Hiei *et al.*, 1994, *The Plant Journal* 6:271-282). Véase también, Shimamoto, K., 1994, *Current Opinion in Biotechnology* 5:158-162; Vasil *et al.*, 1992, *Bio/Technology* 10:667-674; Vain *et al.*, 1995, *Biotechnology Advances* 13(4):653-671; Vasil *et al.*, 1996, *Nature Biotechnology* 14:702).

[00185] La elección particular de una tecnología de transformación se determinará por su eficiencia para transformar ciertas especies de plantas, así como la experiencia y preferencia de la persona que practica la invención con una metodología particular de elección. Será aparente para el experto que la elección particular de un sistema de transformación para introducir las formulaciones proporcionadas en este documento en células vegetales no es

esencial ni limitación para la invención, ni es la elección de la técnica para la regeneración de la planta.

4.10.2 SUJETOS HUMANOS Y ANIMALES

[00186] Las formulaciones proporcionadas en este documento pueden suministrarse a un animal con el fin de reducir la proliferación o la viabilidad de un agente microbiano que ha infectado al animal. Cualquier animal puede utilizarse en los métodos descritos en este documento, incluyendo, pero sin limitarse a, aves, reptiles, y mamíferos, y tales mamíferos incluyen un no primate (por ejemplo, un camello, asno, cebra, vaca, cerdo, caballo, cabra, oveja, gato, perro, rata, y ratón) y un primate (por ejemplo, un mono, chimpancé, y un humano). En una modalidad específica, el animal es un humano.

[00187] En este documento se proporcionan métodos para administrar una composición farmacéutica que comprende un antimicrobiano proporcionado en este documento, un lípido, y un surfactante. Las formulaciones pueden administrarse tópicamente, incluyendo el suministro a través de mucosas. El suministro a través de mucosas incluye el suministro pulmonar, orofaríngeo, genitourinario, ocular, y nasal.

[00188] La administración pulmonar puede emplearse, por ejemplo, por el uso de un inhalador o nebulizador, y la formulación con un agente de atomización, o a través de perfusión en un surfactante pulmonar de fluorocarbono o sintético. En ciertas modalidades, las formulaciones proporcionadas en este documento pueden formularse como un supositorio, con aglutinantes y portadores tradicionales tales como triglicéridos.

[00189] En una modalidad, las formulaciones proporcionadas en este documento se liofilizan para hacer posible el suministro pulmonar. En una modalidad, las formulaciones proporcionadas en este documento se liofilizan al mezclar la formulación con un diluyente para formar una composición líquida y luego liofilizar la composición líquida para formar un liofilizado. Las formulaciones pueden liofilizarse por cualquier método conocido en la técnica para liofilizar un líquido.

[00190] Una formulación se administra preferiblemente como un componente de una composición que opcionalmente comprende un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

4.10.2.1 DOSIFICACIÓN Y FRECUENCIA DE ADMINISTRACIÓN

[00191] La cantidad de una formulación que será efectiva para inhibir la proliferación o la viabilidad de un agente microbiano que ha infectado a un humano o animal, puede determinarse por técnicas clínicas estándar. Ensayos *in vitro* o *in vivo* pueden emplearse opcionalmente para ayudar a identificar los intervalos óptimos de dosificación. La dosis precisa que se empleara también dependerá, por ejemplo, de la ruta de administración, el tipo de infección microbiana, el tipo de enfermedad microbiana, y de la seriedad de la infección microbiana, y debe decidirse de acuerdo con el juicio del profesional y las circunstancias de cada paciente o sujeto.

[00192] En algunas modalidades, las formulaciones proporcionadas en este documento comprenden de alrededor de 1 a alrededor de 20 mg del antimicrobiano. Por ejemplo, las formulaciones pueden comprender alrededor de 1, alrededor de 2, alrededor de 3, alrededor de 4, alrededor de 5, alrededor de 6, alrededor de 7, alrededor de 8, alrededor de 9, alrededor de 10, alrededor de 11, alrededor de 12, alrededor de 13, alrededor de 14, alrededor de 15, alrededor de 16, alrededor de 17, alrededor de 18, alrededor de 19, o alrededor de 20 mg del antimicrobiano.

[00193] En algunas modalidades, las formulaciones proporcionadas en este documento comprenden de alrededor de 1 a alrededor de 500 µg del antimicrobiano. Por ejemplo, las formulaciones pueden comprender alrededor de 1, alrededor de 25, alrededor de 50, alrededor de 75, alrededor de 100, alrededor de 125, alrededor de 150, alrededor de 175, alrededor de 200, alrededor de 225, alrededor de 250, alrededor de 275, alrededor de 300, alrededor de 325, alrededor de 350, alrededor de 375, alrededor de 400, alrededor de 425, alrededor de 450, alrededor de 475, o alrededor de 500 µg del antimicrobiano.

[00194] Las dosis ejemplares de una formulación incluyen cantidades en miligramos (mg) o microgramos (µg) por kilogramo (kg) de peso del sujeto o muestra por día (por ejemplo, de alrededor de 1 µg por kg a alrededor de 500 mg por kg por día, de alrededor de 5 µg por kg a alrededor de 100 mg por kg por día, o de alrededor de 10 µg por kg a alrededor de 100 mg por kg por día. En modalidades específicas, una dosis diaria es de por lo menos 0.1 mg, 0.5 mg, 1.0 mg, 2.0 mg, 5.0 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 250 mg, 500 mg, 750 mg, o por lo menos 1 g. En otra modalidad, la dosificación es una dosis unitaria de alrededor de 0.1 mg, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg, 750 mg, 800 mg o más. En otra modalidad, la dosificación es una dosis unitaria que varía de alrededor de 0.1 mg a alrededor

de 1000 mg, 1 mg a alrededor de 1000 mg, 5 mg a alrededor de 1000 mg, alrededor de 10 mg a alrededor de 500 mg, alrededor de 150 mg a alrededor de 500 mg, alrededor de 150 mg a alrededor de 1000 mg, 250 mg a alrededor de 1000 mg, alrededor de 300 mg a alrededor de 1000 mg, o alrededor de 500 mg a alrededor de 1000 mg. En una modalidad, a un sujeto se le administra una o más dosis de una cantidad efectiva de una formulación o una composición farmacéutica de la misma, en donde la cantidad efectiva no es la misma para cada dosis.

[00195] Los regímenes antimicrobianos estándar a menudo se han diseñado en gran medida para administrar la dosis más alta del agente antimicrobiano sin toxicidad indebida, es decir, a menudo referida como la "dosis tolerada máxima" (MTD) o "nivel no observado de efectos adversos" (NOAEL). En modalidades específicas, una o más formulaciones antimicrobianas se suministran a un sujeto (preferiblemente, un sujeto humano) a una dosificación más baja que la MTD de un agente antimicrobiano no formulado o el nivel no observado de efectos adversos NOAEL de un agente antimicrobiano no formulado. En modalidades específicas, una o más formulaciones antimicrobianas se suministran a un sujeto (preferiblemente, un sujeto humano) a una dosificación más baja que la dosis equivalente en humanos ("HED") del NOAEL de un agente antimicrobiano no formulado. En ciertas modalidades, una o más formulaciones antimicrobianas se suministran a un sujeto en necesidad de ello en un 5% a 40%, preferiblemente un 25% a 75% y más preferiblemente un 25% a 99% menos de dosificación que la MTD de un agente antimicrobiano no formulado o el NOAEL del agente antimicrobiano no formulado. En ciertas modalidades, una o más formulaciones antimicrobianas se suministran a un sujeto en necesidad de ello en un 5% a 40%, preferiblemente un 25% a 75% y más preferiblemente un 25% a 99% menos de dosificación que la MTD de un agente antimicrobiano no formulado o la HED del NOAEL de un agente antimicrobiano no formulado.

[00196] Las MTDs de la mayor parte de los agentes antimicrobianos descritos en este documento se conocen bien y se basan típicamente en los resultados de pruebas clínicas de Fase I de escalamiento de dosis. En modalidades específicas, la dosis utilizada para una formulación antimicrobiana de la invención es por lo menos 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% o 90% menor a la MTD de un agente antimicrobiano no formulado. En otras modalidades específicas, la dosis utilizada para una formulación antimicrobiana de la invención es por lo menos 1.5, 1.8, 2, 3, 4, 5, 10, 25, o 100 veces menor a la MTD de un agente antimicrobiano no formulado.

[00197] En modalidades específicas, la dosis utilizada para una formulación antimicrobiana de la invención es por lo menos 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% o 90% menor al NOAEL de un agente antimicrobiano no formulado. En otras modalidades específicas, la dosis utilizada para una formulación antimicrobiana de la invención es por lo menos 1.5, 1.8, 2, 3, 4, 5, 10, 25, o 100 veces menor al NOAEL de un agente antimicrobiano no formulado.

[00198] El NOAEL, cuando se determina en estudios animales, a menudo se utiliza al determinar la dosis de inicio máxima recomendada para ensayos clínicos en humanos. Los NOAELs pueden extrapolarse para determinar las dosificaciones equivalentes en humanos (HEDs). Típicamente, tales extrapolaciones entre especies se realizan con base en las dosis que se normalizan a la área de superficie corporal (es decir, mg/m^2). En modalidades específicas, los NOAELs se determinan ya sea en ratones, hámsteres, ratas, hurones, cobayos, conejos, perros, primates, primates (monos, monos tití, monos ardilla, babuinos), cerdos enanos y cerdos en miniatura. Para una discusión sobre el uso de los NOAELs y su extrapolación para determinar dosis equivalentes en humanos, véase *Guidance for Industry Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers*, U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Pharmacology and Toxicology, July 2005. Por consiguiente, en ciertas modalidades, el régimen comprende administrar una terapia a una dosis menor a la HED. Por ejemplo, la invención proporciona un método para prevenir la reaparición de cáncer en un sujeto en remisión, y el método comprende administrar, a un sujeto en necesidad de ello, un régimen profilácticamente efectivo, y el régimen comprende administrar una o más terapias al sujeto a una dosis inferior a la HED.

[00199] En ciertas modalidades de los métodos, la administración de las formulaciones proporcionadas en este documento tiene como resultado una concentración sérica media del antimicrobiano en el sujeto humano de menos de 10 ng/ml, 5 ng/ml, 4 ng/ml, 3 ng/ml, 2 ng/ml, 1 ng/ml, 0.5 ng/ml, o 0.2 ng/ml. En algunas modalidades de los métodos, la formulación comprende alrededor de 1 a alrededor de 5 mg de un antimicrobiano proporcionado en este documento. En una modalidad específica del método, la composición farmacéutica comprende 3 mg de un antimicrobiano proporcionado en este documento.

[00200] En una modalidad, las formulaciones descritas en este documento se administran en dosis múltiples. Cuando se administran en dosis múltiples, las formulaciones se

b2

administran con una frecuencia y en una cantidad suficientes para tratar el padecimiento. En una modalidad, la frecuencia de administración varía de una vez al día hasta alrededor de una vez cada ocho semanas. Por ejemplo, las formulaciones pueden administrarse una vez a la semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas o una vez cada cuatro semanas. En otra modalidad, la frecuencia de administración varía de alrededor de una vez a la semana hasta alrededor de una vez cada seis semanas. En otra modalidad, la frecuencia de administración varía de alrededor de una vez cada dos semanas hasta alrededor de una vez cada cuatro semanas. En ciertas modalidades, la administración diaria, semanal o multi semanal puede continuarse durante varios ciclos, según se determine por el médico y la naturaleza del cáncer. En ciertas modalidades, el número de ciclos puede ser de alrededor de 1, 2, 5, 8, 10, 15, 20, 25 o 30.

[00201] La formulación puede administrarse, por ejemplo, una vez o dos veces al día. En ciertas modalidades, la composición también puede administrarse una vez cada dos días, una vez al día, tres veces al día o cuatro veces al día. En ciertas modalidades, la formulación se administra durante por lo menos tres semanas. En otras modalidades, la formulación se administra durante 1 a 48 semanas, 1 a 36 semanas o 1 a 24 semanas, 1 a 12 semanas o 1 a 6 semanas.

[00202] En ciertas modalidades de los métodos, la formulación también puede administrarse una vez cada dos días, diario, tres veces al día o cuatro veces al día. En modalidades específicas, la formulación se administra durante 1 a 48 semanas, 1 a 36 semanas, 1 a 24 semanas, 1 a 12 semanas o 1 a 6 semanas.

[00203] En una modalidad, la infección micótica que se trata no es onicomicosis.

[00204] En algunas modalidades de los métodos descritos en este documento, la formulación tópica se administra durante un período mayor a 12 semanas. Por ejemplo, en algunas modalidades, la formulación se administra durante por lo menos 24 semanas, durante por lo menos 36 semanas, o durante por lo menos 48 semanas.

[00205] En algunas modalidades de los métodos, se emplea un régimen cíclico de tratamiento. Tales regímenes emplean ciclos de tratamientos que implican la administración de la formulación durante un espacio de tiempo, seguido por un período en donde no se administra ninguna formulación y, si es necesario, se repite esta secuencia, es decir, el ciclo. Los ciclos de tratamiento pueden incluir, por ejemplo, administrar la formulación tópica consecutivamente por un período de hasta 48 semanas (por ejemplo, 12 semanas), por ejemplo, al utilizar una administración de una vez o dos veces al día, seguido por un espacio

de tiempo en donde no se administra ninguna formulación, seguido por otro período donde la formulación se administra nuevamente de manera consecutiva durante otras 12 semanas.

4.12 ENSAYOS DE SELECCIÓN

[00206] En este documento se proporcionan ensayos de selección para identificar compuestos que pueden inhibir la proliferación, viabilidad, o esporulación de un agente microbiano. Los compuestos de prueba utilizados en los métodos de selección proporcionados en este documento, incluyen cualquier compuesto que puede inhibir la proliferación, viabilidad, o esporulación de un agente microbiano, incluyendo un agente micótico, un agente bacteriano, o un micoplasma.

[00207] En particular, la presente invención incluye métodos para identificar compuestos por su actividad antimicótica, que comprenden poner en contacto un agente micótico con una cantidad efectiva de un compuesto, en donde el compuesto se formula con un lípido y un surfactante, y detectar una reducción en la proliferación, viabilidad o esporulación del agente micótico, en donde el compuesto se adsorbe por las membranas de fosfolípidos de las regiones de Spitzenkörper o del Polarisoma de la hifa del agente micótico. La presente invención también incluye métodos para identificar compuestos por su actividad antibacteriana, que comprenden poner en contacto un agente bacteriano con una cantidad efectiva de un compuesto, en donde el compuesto se formula con un lípido y un surfactante, y detectar una reducción en la proliferación, viabilidad o esporulación del agente bacteriano, en donde el compuesto se adsorbe por las membranas de fosfolípidos del agente bacteriano. La presente invención también incluye métodos para identificar compuestos por su actividad contra micoplasmas, que comprenden poner en contacto un micoplasma con una cantidad efectiva de un compuesto, en donde el compuesto se formula con un lípido y un surfactante, y detectar una reducción en la proliferación, viabilidad o esporulación del agente bacteriano, en donde el compuesto se adsorbe por las membranas de fosfolípidos del micoplasma.

4.13 EQUIPOS

[00208] La descripción además incluye un paquete o equipo farmacéutico que comprende uno o más recipientes llenos de una formulación proporcionada en este documento, para el tratamiento o prevención de una infección micótica o bacteriana en un sujeto humano. La descripción proporciona equipos que pueden utilizarse en los métodos descritos anteriormente.

[00209] En una modalidad, un equipo comprende uno o más recipientes que comprenden una formulación antimicrobiana proporcionada en este documento. El equipo además puede comprender instrucciones para administrar las formulaciones antimicrobianas proporcionadas en este documento, para el tratamiento o prevención de infecciones de piel y/o uñas, así como información sobre efectos secundarios y dosificaciones. Opcionalmente asociada con el o los recipientes, puede haber una nota en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la elaboración, uso o venta para su administración en humanos.

6. EJEMPLOS

6.1 Ejemplo 1: Evaluación de los efectos morfológicos del antimicótico Preparaciones en hifas de dermatofitos *in vitro*.

[00210] Los cambios morfológicos para las hifas de dermatofitos después de la exposición a una formulación antimicótica de la invención, específicamente una formulación de terbinafina, en comparación con una solución de clorhidrato de terbinafina, se evaluaron *in vitro*.

[00211] *Trichophyton rubrum* MYA4498, uno de los aislamientos de control de calidad aprobados por el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) para probar la susceptibilidad de dermatofitos, se utilizó como aislamiento de prueba a lo largo del experimento. (Véase, Ghannoum *et al.*, 2004, J Clin Microbiol. 42(7): 2977-2979; Ghannoum *et al.*, J Clin Microbiol. 44: 353-4356). Un inóculo que contenía 3×10^3 conidias/ml de *T. rubrum* se preparó en RPMI-1640 regulado en pH con MOPS (Hardy Diagnostics, Santa Maria, CA), se agregó a los pozos de placas de microtitulación (alícuotas de 100 ul) y se incubó a 35° C durante 2-3 días hasta que se logró un buen crecimiento de las hifas.

Concentraciones específicas de 1 mg/ml, 3 mg/ml, y 15 mg/ml de terbinafina sola se prepararon en RPMI-1640. El clorhidrato de terbinafina (1 mg/ml, 3 mg/ml, y 15 mg/ml) y 15 mg/ml de una formulación de terbinafina de la invención, se agregaron a los pozos de las placas de microtitulación (alícuotas de 100 ul) y se incubaron nuevamente. Veinte placas para cada fármaco se establecieron para asegurar una muestra adecuada para el examen durante varias semanas; RPMI se agregó en el momento oportuno para mantener el volumen de cada pozo en 200 ul.

[00212] En intervalos predeterminados (24, 48, 72, y 96 horas y una vez semanalmente después para un total de 12 semanas), una cantidad de asa microbiológica del crecimiento de las hifas del fondo de cada pozo se removió a un portaobjetos de vidrio que contenía una gota

de tinción de blanco de calcoflúor (fluorescente KOH) y se cubrió con un cubreobjetos. Los portaobjetos se examinaron microscópicamente tanto bajo luz blanca como luz UV. Las imágenes de un campo representativo visualizado bajo cada fuente de luz se registraron.

[00213] Las muestras que mostraron diferencias significativas en la morfología entre la exposición de una formulación de terbinafina vs terbinafina sola se examinaron posteriormente bajo Microscopía Electrónica de Barrido (SEM). La preparación de las muestras para SEM se realizó al seguir la metodología anteriormente establecida (véase, Chandra *et al.*, 2001. J. Dent. Res. 80:903-908).

6.1.1. Resultados

[00214] Como se indica por las Tablas 9 y 10, durante 24, 48, 72 y 96 horas no hubo cambios morfológicos observados en las muestras incubadas con el control de crecimiento, 1 µg/ml de clorhidrato de terbinafina, o 3 mg/ml de clorhidrato de terbinafina. Hubo cambios morfológicos observados en cada punto en el tiempo (24, 48, 72, y 96 horas) para las hifas expuestas a una formulación de terbinafina de la invención. En particular, una ocurrencia más rápida de formación de vacuolas se observó en las muestras incubadas con la formulación de terbinafina, en comparación con clorhidrato de terbinafina, lo cual es un indicio de destrucción intracelular.

[00215] Como se indica por la Tabla 11, después de una semana de exposición al fármaco, terbinafina a 3 mg/ml, y terbinafina a 15 mg/ml, no mostró presencia de vacuolas dentro de las hifas, mientras la terbinafina a 1 µg/ml y la formulación de terbinafina tuvieron vacuolas dentro de las hifas. En dos semanas, todos los fármacos y concentraciones probados tuvieron la apariencia de vacuolas dentro de las hifas.

Tabla 9:

Tiempo	24 horas Cambio en morfología Si hay, descripción del cambio	48 horas Cambio en morfología Si hay, descripción del cambio
Control de crecimiento	no	no
Terbinafina 1 µg/ml	no	no
Terbinafina 3mg/ml	no	no
Terbinafina 15 mg/ml	no	no
Formulación de terbinafina	Sí: las hifas bajo luz blanca	Sí: las hifas bajo luz blanca

104

	parecen tener vacuolas	parecen tener vacuolas
--	------------------------	------------------------

Tabla 10:

Tiempo	72 horas Cambio en morfología Si hay, descripción del cambio	96 horas Cambio en morfología Si hay, descripción del cambio
Control de crecimiento	no	no
Terbinafina 1 µg/ml	no	no
Terbinafina 3mg/ml	no	no
Terbinafina 15 mg/ml	no	no
Formulación de terbinafina	Sí: las hifas bajo luz blanca parecen tener vacuolas	Sí: las hifas bajo luz blanca parecen tener vacuolas

Tabla 11:

Tiempo	Semana 1 Cambio en morfología Si hay, descripción del cambio	Semana 2 Cambio en morfología Si hay, descripción del cambio
Control de crecimiento	no	no
Terbinafina 1 µg/ml	Sí: las hifas bajo luz blanca parecen tener vacuolas	Sí: las hifas bajo luz blanca parecen tener vacuolas
Terbinafina 3mg/ml	no	Sí: las hifas bajo luz blanca parecen tener vacuolas
Terbinafina 15 mg/ml	no	no
Formulación de terbinafina	Sí: las hifas bajo luz blanca parecen tener vacuolas	Sí: las hifas bajo luz blanca parecen tener vacuolas

6.2 Ejemplo 2: Determinación de la concentración mínima inhibitoria y fungicida

[00216] La actividad antimicótica de las formulaciones antimicóticas de la invención contra dermatofitos, en comparación con clorhidrato de terbinafina solo, se determina en

diversos dermatofitos conocidos por ocasionar onicomycosis, incluyendo *Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes*, y *Epidermophyton floccosum*. La actividad antimicótica de las formulaciones antimicóticas de la invención, en comparación con clorhidrato de terbinafina solo, se determinó en varios hongos patógenos, incluyendo *Aspergillus flavus* y *Aspergillus fumigatus*. La actividad antimicótica de las formulaciones antimicóticas de la invención se midió por la concentración inhibitoria mínima (MICRO). La actividad antimicótica también puede medirse por la concentración fungicida mínima (MFC).

[00217] Varias cepas de *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, y *Candida albicans* se probaron. *Trichophyton rubrum* MYA4498 y *T. mentagrophytes* MYA4439, los aislamientos QC aprobados por el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) para probar la susceptibilidad de dermatofitos, también pueden probarse.

[00218] La prueba de MIC se realizó de acuerdo con el estándar CLSI M38A2 para la prueba de susceptibilidad de dermatofitos desarrollada en el Center for Medical Mycology (Véase, Ghannoum *et al.*, 2004, J Clin Microbiol. 42(7): 2977-2979; CLSI. *Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Filamentous Fungi; Approved Standard- Second Edition*. CLSI document M38-A2 [ISBN 1-56238-668-9]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2008). Brevemente, RPMI fue el medio de prueba, la temperatura de incubación y tiempo fue 35° C y 24 horas o 48 horas, respectivamente, y el tamaño del inóculo fue $1 - 3 \times 10^3$ conidias/ml. El punto final de la MIC fue 100% de inhibición en comparación con el control de crecimiento.

[00219] Las determinaciones de la MFC se realizan según las modificaciones anteriormente descritas (Canton *et al.*, 2003. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 45:203-6; Ghannoum and Isham, 2007. *Infectious Diseases in Clinical Practice*. 15(4):250-253). Específicamente, el contenido total de cada pozo vacío del ensayo de MIC puede sub-cultivarse en agar dextrosa y papa. Para evitar el arrastre del antimicótico, las alícuotas se dejaron remojar en el agar y luego se cultivaron para el aislamiento una vez seco, removiendo de esta manera las células de la fuente de fármaco. La actividad fungicida se define como un = 99.9% de reducción en el número de unidades formadoras de colonias (CFU)/ml a partir del conteo inicial del inóculo. La actividad fungistática se define como < 99.9% de reducción.

[00220] El intervalo de MIC, MIC₁₀₀ (definido como la concentración mínima requerida para inhibir el 100% de los aislamientos probados), para las preparaciones antimicóticas de la invención, y los comparadores, se calcularon. El intervalo de MFC, MFC₅₀, MFC₉₀, y

MFC₁₀₀ para las preparaciones antimicóticas de la invención, y los comparadores, también pueden calcularse.

[00221] La concentración más baja (µg/ml) de una formulación de terbinafina de la invención, en comparación con clorhidrato de terbinafina solo, que se requiere para inhibir el 100% del crecimiento de varios aislamientos de *Aspergillus flavus* y *Aspergillus fumigatus* (MIC₁₀₀) en 24 horas y 48 horas, se determinó (véase Tabla 12 y Tabla 13). En este ejemplo, la formulación de terbinafina de la invención comprende terbinafina formulada con un fosfolípido y un surfactante.

TABLA 12: MIC₁₀₀ de la formulación de terbinafina y clorhidrato de terbinafina en 24 horas

Cepa MRL No.	Organismo	Formulación de terbinafina de la invención MIC ₁₀₀ (µg/ml) en 24 horas	Clorhidrato de terbinafina MIC ₁₀₀ (µg/ml) en 24 horas
17840	<i>A. flavus</i>	0.00003	0.002
17842	<i>A. flavus</i>	0.002	0.002
18736	<i>A. flavus</i>	0.008	0.00006
18744	<i>A. flavus</i>	0.015	0.008
18743	<i>A. flavus</i>	0.015	0.008
2456	<i>A. fumigatus</i>	0.0012	0.25
2471	<i>A. fumigatus</i>	0.06	0.25
2574	<i>A. fumigatus</i>	0.06	0.5
16627	<i>A. fumigatus</i>	0.25	0.5
16629	<i>A. fumigatus</i>	0.25	0.5

TABLA 13: MIC₁₀₀ de la formulación de terbinafina y clorhidrato de terbinafina en 48 horas

Cepa MRL No.	Organismo	Formulación de terbinafina de la	Clorhidrato de terbinafina
--------------	-----------	----------------------------------	----------------------------

		invención MIC ₁₀₀ (µg/ml) en 48 horas	MIC ₁₀₀ (µg/ml) en 48 horas
17840	<i>A. flavus</i>	0.002	0.004
17842	<i>A. flavus</i>	0.015	0.002
18736	<i>A. flavus</i>	0.015	0.002
18744	<i>A. flavus</i>	0.03	0.002
18743	<i>A. flavus</i>	0.03	0.015
2456	<i>A. fumigatus</i>	0.5	234
2471	<i>A. fumigatus</i>	1	234
2574	<i>A. fumigatus</i>	1	234
16627	<i>A. fumigatus</i>	15	234
16629	<i>A. fumigatus</i>	15	234

[00222] Como se representa en las Tablas 12 y 13, una concentración más baja de terbinafina puede generalmente inhibir el 100% del crecimiento de varios aislamientos de *Aspergillus flavus* y *Aspergillus fumigatus* en 24 y 48 horas cuando la terbinafina está en la formulación, que la concentración requerida cuando la terbinafina no está en la formulación. Estos resultados indican que la eficacia de acción de la terbinafina se aumenta apreciablemente por la formulación de terbinafina con un fosfolípido y un surfactante.

[00223] Asimismo, se determinó la concentración más baja (µg/ml) de una formulación de fluconazol de la invención se comparó con el flucanazol solo que se requiere para inhibir el 100% del crecimiento de varios aislamientos de *Candida albicans* (MIC₁₀₀) (véase Tabla 14). En este ejemplo, la formulación de fluconazol de la invención comprende fluconazol formulado con un fosfolípido y un surfactante.

TABLA 14: MIC₁₀₀ de formulación de fluconazol y fluconazol

Cepa MRL No.	Organismo	Formulación de fluconazol de la invención MIC ₁₀₀ (µg/ml)	Fluconazol MIC ₁₀₀ (µg/ml)
648	<i>C. albicans</i>	0.6	>64

9650	<i>C. albicans</i>	0.3	>128
9698	<i>C. albicans</i>	1.25	32
14461	<i>C. albicans</i>	0.08	0.25
14465	<i>C. albicans</i>	0.16	0.25

[00224] Como se representa en la Tabla 14, una concentración más baja de fluconazol generalmente es capaz de inhibir el 100% del crecimiento de varios aislamientos de *Candida albicans* cuando el fluconazol está en la formulación, que la concentración requerida cuando el fluconazol no está en la formulación. Estos resultados indican que la eficacia de acción del fluconazol se aumenta apreciablemente al formular el fluconazol con un fosfolípido y un surfactante.

[00225] Se determinó la concentración más baja (µg/ml) ya sea de una formulación de terbinafina de la invención o voriconazol, cuando se usa en combinación, que se requiere para inhibir el 100% de varios aislamientos de *Aspergillus flavus* y *Aspergillus fumigatus* (MIC₁₀₀) (véase Tabla 15). En este ejemplo, la formulación de terbinafina de la invención comprende terbinafina formulada con un fosfolípido y un surfactante.

TABLA 15: MIC₁₀₀ de voriconazol, formulación de terbinafina y combinación de voriconazol y formulación de terbinafina

Cepa MRL No.	Organismo	Voriconazol individual	Formulación de terbinafina	Combinación de voriconazol	Combinación de formulación de terbinafina	FICI
2456	<i>A. fumigatus</i>	0.12	0.5	0.06	0.12	0.74
2471	<i>A. fumigatus</i>	0.25	0.5	0.06	0.12	0.48
2574	<i>A. fumigatus</i>	0.25	0.5	0.06	0.12	0.48
16627	<i>A. fumigatus</i>	0.5	16	0.03	4	0.31

16629	<i>A. fumigatus</i>	0.12	1	0.03	0.5	0.75
17842	<i>A. flavus</i>	0.25	0.016	0.12	0.001	0.54
18736	<i>A. flavus</i>	0.5	0.016	0.12	0.004	0.49
18743	<i>A. flavus</i>	0.5	0.03	0.12	0.016	0.77
18744	<i>A. flavus</i>	0.8	0.03	0.03	0.016	0.59

[00226] Representado en la Tabla 15, el Índice del Coeficiente Inhibitorio Fraccionario (FICI) mide el grado de interacción entre los dos agentes antimicóticos. Un valor de FICI de más de 4 indica una interacción antagonica; un valor de FICI de entre 0.5 y 4 no indica interacción; y un valor de FICI de menos de 0.5 indica una interacción sinérgica. Como se representa en la Tabla 15, una concentración más baja, ya sea de voriconazol o de la formulación de terbinafina, generalmente es capaz de inhibir el 100% del crecimiento de varios aislamientos de *Aspergillus fumigatus* y *Aspergillus flavus* cuando ambos agentes antimicóticos se utilizan en combinación, que la concentración requerida para inhibir el 100% del crecimiento de varios aislamientos de *Aspergillus fumigatus* y *Aspergillus flavus* cuando ya sea el voriconazol o la formulación de terbinafina se utilizan individualmente. Es decir, la formulación de terbinafina, en combinación con voriconazol, exhibió un efecto sinérgico en tres de cinco cepas de *A. fumigatus* y una de cuatro cepas de *A. flavus*, mientras no exhibió interacciones antagonicas. Estos resultados indican que una combinación de uno o más agentes antimicóticos desencadenan sus efectos sinérgicamente para reducir la proliferación o la viabilidad de un agente micótico.

6.3 Ejemplo 3: Formulaciones antimicrobianas

[00227] Las formulaciones antimicrobianas para aplicación tópica pueden prepararse por el procedimiento siguiente:

- 1. Producción en fase orgánica, que contiene todos los excipientes lipofílicos

La fase orgánica se produce al pesar el lípido, el surfactante, un antimicrobiano, y cualquier excipiente lipofílico adicional en recipientes convenientes, seguido por mezclar estos componentes en una fase ópticamente isotrópica que aparece como una solución transparente, en donde el antimicrobiano es un antimicótico seleccionado del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol,

107

butenafina, y griseofulvina; e hidratos, solvatos, y sales de los mismos. Durante el mezclado, la fase orgánica se calentará hasta una temperatura de alrededor de 5 a alrededor de 60° C.

2. Producción de fase acuosa

La fase acuosa se prepara al pesar los componentes no lipofílicos y agua, que sirve como solvente, en recipientes convenientes, y entonces mezclar estos componentes hasta formar una solución transparente. Durante el mezclado, la temperatura se elevará a alrededor de 5 a alrededor de 60°.

3. Producción de un intermediario concentrado por la combinación de ambas fases

La fase orgánica isotrópica y la fase acuosa transparente se combinan bajo agitación en un recipiente conveniente. Antes y durante la combinación, la temperatura de ambas fases debe mantenerse entre alrededor de 5 a alrededor de 60° o entre alrededor de 35 y alrededor de 45° C. El intermediario resultante se homogeniza mecánicamente a una temperatura de alrededor de 5 a alrededor de 60° C, por ejemplo, alrededor de 40° C. Antes de comenzar homogeneización, la presión en el recipiente de producción se reduce a - 0,08 MPa. El tamaño promedio deseado del portador se alcanza típicamente después de 10 minutos de homogeneización.

Tres parámetros del proceso deben controlarse cuidadosamente durante la producción del intermediario concentrado: temperatura, velocidad de circulación del homogeneizador, y tiempo de procesamiento global.

4. Producción del producto final en masa al mezclar el intermediario concentrado con el regulador de dilución.

El intermediario concentrado se diluye con el regulador de dilución a la concentración final pretendida. La mezcla se agita cuidadosamente en el recipiente de mezclado a 20° C hasta llegar a homogeneidad.

[00228] La Tabla 16 describe la cantidad de surfactante, lípido, y el antimicrobiano en algunas formulaciones antimicóticas proporcionadas en este documento. La cantidad del antimicrobiano, lípido, lípido, y surfactante combinados se describe en función del total porcentual en la formulación.

TABLA 16: Ejemplos de formulaciones antimicrobianas

Tabla 16A: Esta tabla lista las cantidades relativas de cada uno de los componentes de las formulaciones antimicrobianas ejemplares

Antimicrobia no (1 - 50 mg/g)	Lípido mg/g (1 a 10% en peso).	Surfactante mg/g (1 a 10% en peso).	Regulad or (pH 4-7.5)	Antimicrobianos (0 - 10 mg/g)	Antioxidantes (0-10 mg/g)	Emoliente (0-50 mg/g)	Otros (0-50 mg/g)	Quelante (0-25 mg/g)
1	10	47.944	42.056	4	5.250	0.700	30.000	30.000
2	15	53.750	31.250	4	5.250	0.700	30.000	15.000
3	30	90.561	79.439	4	5.250	0.700	30.000	30.000
4	10	47.944	42.056	5	5.250	0.700	30.000	30.000
5	5	50.607	44.393	5	5.250	0.700	0.000	10.000
6	30	90.561	79.439	5	5.250	0.700	30.000	30.000
7	7.5	49.276	43.224	6.5	5.250	0.700	30.000	30.000
8	15	53.750	31.250	6.5	5.250	0.200	30.000	0.000
9	30	90.561	79.439	6.5	5.250	0.200	30.000	20.000
10	10	41.351	48.649	4	5.250	0.200	30.000	30.000
11	15	47.882	37.118	4	5.250	0.200	0.000	30.000
12	30	95.764	74.236	4	5.250	0.200	30.000	30.000
13	10	65.676	24.324	5	5.250	0.200	0.000	25.000
14	15	62.027	22.973	5	5.250	0.200	0.000	30.000
15	30	124.054	45.946	5	5.250	0.200	15.000	30.000
16	5	62.687	32.313	6.5	5.250	0.200	15.000	0.000
17	15	41.853	43.147	6.5	5.250	0.200	30.000	30.000
18	30	95.764	74.236	6.5	5.250	0.200	0.000	30.000
19	15	47.882	37.118	6.5	5.250	0.200	0.000	0.000
20	10	45.000	45.000	6.5	5.250	0.200	0.000	0.000
21	10	31.935	58.065	5	5.250	0.200	30.000	15.000
22	15	42.500	42.500	6.5	5.250	0.200	30.000	0.000
23	10	38.276	51.724	4	5.250	0.200	0.000	30.000
24	15	42.500	42.500	4	5.250	0.200	0.000	15.000
25	30	85.000	85.000	4	5.250	0.200	30.000	30.000
26	10	38.276	51.724	5	5.250	0.200	30.000	0.000
27	15	36.429	48.571	5	5.250	0.200	30.000	30.000

28	30	72.299	97.701	5	5.250	0.200	30.000	15.000	3.000
29	7.5	46.250	46.250	6.5	5.250	0.700	0.000	20.000	3.000
30	15	38.804	46.196	6.5	5.250	0.700	15.000	30.000	3.000
31	30	36.667	33.333	6.5	5.250	0.700	30.000	10.000	3.000
32	10	66.667	23.333	4	5.250	0.200	0.000	0.000	3.000
33	12.5	45.833	41.667	4	5.250	0.200	30.000	0.000	3.000
34	30	31.957	38.043	4	5.250	0.200	0.000	30.000	3.000
35	10	47.143	42.857	5	5.250	0.200	30.000	25.000	3.000
36	15	96.905	88.095	5	5.250	0.200	30.000	20.000	3.000
37	30	31.957	38.043	5	5.250	0.200	0.000	30.000	3.000
38	10	35.455	54.545	6.5	5.250	0.700	30.000	0.000	3.000
39	15	84.457	100.543	6.5	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
40	30	89.048	80.952	6.5	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
41	10	41.087	48.913	4	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
42	15	45.280	39.720	4	5.250	0.700	0.000	0.000	3.000
43	30	107.500	62.500	4	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
44	5	77.243	67.757	4	5.250	0.700	0.000	15.000	3.000
45	15	45.280	39.720	5	5.250	0.700	0.000	20.000	3.000
46	30	90.561	79.439	5	5.250	0.700	0.000	30.000	3.000
47	10	47.944	42.056	5	5.250	0.700	0.000	10.000	3.000
48	5	50.607	44.393	5.5	5.250	0.700	30.000	0.000	3.000
49	30	107.500	62.500	5.5	5.250	0.700	30.000	0.000	3.000
50	10	47.944	42.056	5.5	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
51	15	46.364	38.636	4	5.250	0.200	30.000	25.000	3.000
52	15	46.364	38.636	4	5.250	0.200	0.000	20.000	3.000
53	10	46.098	43.902	5	5.250	0.200	15.000	30.000	3.000
54	15	43.537	41.463	5	5.250	0.200	30.000	0.000	3.000
55	10	45.000	45.000	5	5.250	0.200	0.000	30.000	3.000
56	10	59.492	30.508	6.5	5.250	0.200	30.000	30.000	3.000
57	15	39.054	45.946	6.5	5.250	0.200	0.000	0.000	3.000
58	30	35.854	34.146	6.5	5.250	0.200	30.000	0.000	3.000
59	10	50.000	40.000	6.5	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
60	10	38.571	51.429	6.5	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
61	7.5	41.954	50.546	6.5	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
62	10	42.632	47.368	6.5	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000

108

63	10	46.098	43.902	6.5	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
64	10	39.721	50.279	6.5	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
65	5	44.198	50.802	6.5	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
66	2.5	46.453	51.047	6.5	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
67	5	51.221	43.779	6.5	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
68	2.5	54.167	43.333	6.5	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
69	10	66.440	23.560	6.5	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
70	10	66.440	23.560	6.5	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
71	10	66.440	23.560	6.5	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
72	10	40.000	50.000	6.5	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
73	10	40.000	50.000	6.5	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
74	10	40.000	50.000	5.5	0.000	0.700	30.000	30.000	3.000
75	10	40.000	50.000	6.5	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
76	10	40.000	50.000	6.5	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
77	10	40.000	50.000	6.5	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
78	10	66.440	23.560	6.5	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
79	10	66.440	23.560	6.5	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
80	10	40.000	50.000	5.5	0.000	0.700	30.000	30.000	3.000
81	10	40.000	50.000	5.5	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
82	10	44.444	55.556	5.5	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
83	10	66.440	23.560	5.5	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
84	10	54.000	36.000	4	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
85	10	50.000	40.000	4	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
86	12.5	48.611	38.889	4	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
87	15	46.575	38.425	4	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
88	15	46.575	38.425	4	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
89	15	46.575	38.425	4	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
90	10	50.000	40.000	4.5	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
91	30	94.444	75.556	4	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
92	15	46.712	38.288	4	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
93	12	48.889	39.111	4	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
94	10	39.721	50.279	6.5	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
95	10	90.000	0.000	6.5	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
96	15	46.575	38.425	4	0.000	0.700	0.000	0.000	3.000
97	15	46.575	38.425	4	0.000	0.700	0.000	0.000	3.000

98	15	54.643	30.357	4	5.250	0.700	0.000	0.000	3.000
99	10	39.72	50.279	6.5	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
100	10	90.00		6.5	5.250	0.700	30.000	30.000	3.000
101	15	46.57	38.425	4		0.700			3.000
102	15	46.75	38.425	4		0.700			3.000
103	15	54.64	30.357	4		0.700			3.000

Tabla 16B: La tabla lista los componentes específicos de las fórmulas listadas anteriormente.

Fórmula	Activo	Lípido	Surfactante	Regulador de pH	Antimicrobiano	Antioxidantes	Emoliente	Agente quelante	Otros
1-4	Antimicrobiano	Esfingomielina, por ejemplo, cerebro	Tween 80	Lactato	Alcohol bencílico	BHT (0.200) metabisulfito de sodio (0.500)	Glicerol	EDTA	Etanol
5-7	Antimicrobiano	Esfingomielina, lauroilo	Brij 98	Acetato	Alcohol bencílico	BHT (0.200) metabisulfito de sodio (0.500)	Glicerol	EDTA	Etanol
8-12	Antimicrobiano	Fosfatidil colina + Fosfatidil glicerol	Brij 98	Fosfato	Alcohol bencílico	HTHQ	Glicerol	EDTA	Etanol
13-16	Antimicrobiano	Fosfatidil colina + Fosfatidil inositol	Span 20	Acetato	Alcohol bencílico	HTHQ	Glicerol	EDTA	Etanol
17-20	Antimicrobiano	Fosfatidil colina + ácido fosfatídico	Tween 80	Fosfato	Alcohol bencílico	BHT	Glicerol	EDTA	Etanol
21-28	Antimicrobiano	Fosfatidil colina	Cremophor	Lactato	Timerosal	BHA	Glicerol	EDTA	Etanol

109

29-31	Antimicrobial o	Fosfatidil etanolamina	Tween 80	Fosfato	Timerosal	BHT (0.200) metabisulfito de sodio (0.500)	Glicerol	EDTA	Etanol
32-37	Antimicrobial o	Fosfatidil glicerol	Brij 98	Acetato	Alcohol bencílico	BHT	Glicerol	EDTA	Etanol
38-40	Antimicrobial o	Fosfatidil etanolamina	Cremophor	fosfato	Alcohol bencílico	BHT (0.200) metabisulfito de sodio (0.500)	Glicerol	EDTA	Etanol
41-47	Antimicrobial o	Fosfatidil glicerol	Tween 80	Propionato	Alcohol bencílico	BHT (0.200) metabisulfito de sodio (0.500)	Glicerol	EDTA	Etanol
48-50	Antimicrobial o	Fosfatidil serina	Brij 98	Fosfato	Timerosal	BHT (0.200) metabisulfito de sodio (0.500)	Glicerol	EDTA	Etanol
51-58	Antimicrobial o	Fosfatidil glicerol	Brij 98	Acetato	Alcohol bencílico	BHT	Glicerol	EDTA	Etanol
59-68	Antimicrobial o	Fosfatidil colina	Tween 80	Fosfato	Alcohol bencílico	BHT (0.200) metabisulfito de sodio (0.500)	Glicerol	EDTA	Etanol
69-71	Antimicrobial o	Fosfatidil colina	Brij 98	Fosfato	Alcohol bencílico	BHT (0.200) metabisulfito de sodio (0.500)	Glicerol	EDTA	Etanol
72-73	Antimicrobial	Fosfatidil colina	Tween 80	Fosfato	Alcohol	BHT (0.200) metabisulfito	Glicerol	EDTA	Etanol

	o				bencilico	de sodio (0.500)			
74	Antimicrobian o	Fosfatidil colina	Tween 80	Acetato		BHT (0.200) metabisulfito de sodio (0.500)	Glicerol	EDTA	Etanol
75	Antimicrobian o	Fosfatidil colina	Tween 80	Fosfato	Parabeno	BHT (0.200) metabisulfito de sodio (0.500)	Glicerol	EDTA	Etanol
76	Antimicrobian o	Fosfatidil colina	Brij 98	Fosfato	Cloruro de benzalconio	BHT (0.200) metabisulfito de sodio (0.500)	Glicerol	EDTA	Etanol
77	Antimicrobian o	Fosfatidil colina	Tween 80	Fosfato	Parabeno	BHT (0.200) metabisulfito de sodio (0.500)	Glicerol	EDTA	Etanol
78	Antimicrobian o	Fosfatidil colina	Brij 98	Fosfato	Cloruro de benzalconio	BHT (0.200) metabisulfito de sodio (0.500)	Glicerol	EDTA	Etanol
79	Antimicrobian o	Fosfatidil colina	Brij 98	Fosfato	Alcohol bencilico	BHT (0.200) metabisulfito de sodio (0.500)	Glicerol	EDTA	Etanol
80	Antimicrobian o	Fosfatidil colina	Tween 80	Acetato		BHT (0.200) metabisulfito de sodio (0.500)	Glicerol	EDTA	Etanol

10

81	Antimicrobiano	Fosfatidil colina	Tween 80	Acetato	Alcohol bencílico	BHT (0.200) metabisulfito de sodio (0.500)	Glicerol	EDTA	Etanol
82-83	Antimicrobiano	Fosfatidil colina	Tween 80	Acetato	Alcohol bencílico	BHT (0.200) metabisulfito de sodio (0.500)	Glicerol	EDTA	Etanol
84-88	Antimicrobiano	Fosfatidil colina	Tween 80	Acetato	Alcohol bencílico	BHA (0.200) metabisulfito de sodio (0.500)	Glicerol	EDTA	Etanol
89	Antimicrobiano	Fosfatidil colina	Tween 80	Acetato	Alcohol bencílico	BHT (0.200) metabisulfito de sodio (0.500)	Glicerol	EDTA	Etanol
90-93	Antimicrobiano	Fosfatidil colina	Tween 80	Acetato	Alcohol bencílico	BHT (0.200) metabisulfito de sodio (0.500)	Glicerol	EDTA	Etanol
94	Antimicrobiano	Fosfatidil colina	Tween 80	Fosfato	Alcohol bencílico	BHT (0.200) metabisulfito de sodio (0.500)	Glicerol	EDTA	Etanol
95	Antimicrobiano	Fosfatidil colina	Tween 80	Fosfato	Alcohol bencílico	BHT (0.200) metabisulfito de sodio (0.500)	Glicerol	EDTA	Etanol
96-98	Antimicrobiano	Fosfatidil colina	Tween 80	Acetato		BHT (0.200) metabisulfito de sodio		EDTA	

						(0.500)			
99	Antimicrobiano	Fosfatidil colina	Tween 80	Fosfato	Alcohol bencílico	BHT (0.200) metabisulfito de sodio (0.500)	Glicerol	EDTA	Etanol
100	Antimicrobiano	Fosfatidil colina		Fosfato	Alcohol bencílico	BHT (0.200) metabisulfito de sodio (0.500)	Glicerol	EDTA	Etanol
101-103	Antimicrobiano	Fosfatidil colina	Tween 80	Fosfato		BHT (0.200) metabisulfito de sodio (0.500)		EDTA	

111

Formulación Ejemplar 1

[00229] La Formulación 1 comprende un antimicrobiano (10 mg/g), esfingomielina (cerebro) (47.944 mg/g) como lípido, Tween 80 (42.056 mg/g) como surfactante, regulador de pH de lactato (pH 4), alcohol bencílico (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.0500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (30.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 2

[00230] La Formulación 2 comprende un antimicrobiano (15 mg/g), esfingomielina (cerebro) (53.750 mg/g) como lípido, Tween 80 (31.250 mg/g) como surfactante, regulador de pH de lactato (pH 4), alcohol bencílico (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (15.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 3

[00231] La Formulación 3 comprende un antimicrobiano (30 mg/g), esfingomielina (cerebro) (90.561 mg/g) como lípido, Tween 80 (79.439 mg/g) como surfactante, regulador de pH de lactato (pH 4), alcohol bencílico (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (30.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 4

[00232] La Formulación 4 comprende un antimicrobiano (10 mg/g), esfingomielina (cerebro) (47.944 mg/g) como lípido, Tween 80 (42.056 mg/g) como surfactante, regulador de pH de lactato (pH 5), alcohol bencílico (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT

(0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (30.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 5

[00233] La Formulación 5 comprende un antimicrobiano (5 mg/g), esfingomielina lauroilo (50.607 mg/g) como lípido, Brij 98 (44.393 mg/g) como surfactante, regulador de pH de acetato (pH 5), alcohol bencílico (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (10.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 6

[00234] La Formulación 6 comprende un antimicrobiano (30 mg/g), esfingomielina lauroilo (90.561 mg/g) como lípido, Brij 98 (79.439 mg/g) como surfactante, regulador de pH de acetato (pH 5), alcohol bencílico (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (30.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 7

[00235] La Formulación 7 comprende un antimicrobiano (7.5 mg/g), esfingomielina lauroilo (49.276 mg/g) como lípido, Brij 98 (79.439 mg/g) como surfactante, regulador de pH de acetato (pH 6.5), alcohol bencílico (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (30.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 8

[00236] La Formulación 8 comprende un antimicrobiano (15 mg/g), fosfatidil colina y fosfatidil glicerol (53.750 mg/g) como lípido, Brij 98 (31.250 mg/g) como surfactante, regulador de pH de fosfato (pH 6.5), alcohol bencílico (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, HTHQ (0.200 mg/g) como antioxidante, glicerol (30.000 mg/g), y EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 9

[00237] La Formulación 9 comprende un antimicrobiano (30 mg/g), fosfatidil colina y fosfatidil glicerol (90.561 mg/g) como lípido, Brij 98 (79.439 mg/g) como surfactante, regulador de pH de fosfato (pH 6.5), alcohol bencílico (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, HTHQ (0.200 mg/g) como antioxidante, glicerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (30.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 10

[00238] La Formulación 10 comprende un antimicrobiano (10 mg/g), fosfatidil colina y fosfatidil glicerol (41.351 mg/g) como lípido, Brij 98 (48.649 mg/g) como surfactante, regulador de pH de fosfato (pH 4), alcohol bencílico (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, HTHQ (0.200 mg/g) como antioxidante, glicerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (30.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 11

[00239] La Formulación 11 comprende un antimicrobiano (15 mg/g), fosfatidil colina y fosfatidil glicerol (47.882 mg/g) como lípido, Brij 98 (37.118 mg/g) como surfactante, regulador de pH de fosfato (pH 4), alcohol bencílico (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, HTHQ (0.200 mg/g) como antioxidante, glicerol, y EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (30.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del

grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 12

[00240] La Formulación 12 comprende un antimicrobiano (30 mg/g), fosfatidil colina y fosfatidil glicerol (95.764 mg/g) como lípido, Brij 98 (74.236 mg/g) como surfactante, regulador de pH de fosfato (pH 4), alcohol bencílico (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, HTHQ (0.200 mg/g) como antioxidante, glicerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (30.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 13

[00241] La Formulación 13 comprende un antimicrobiano (10 mg/g), fosfatidil colina y fosfatidil inositol (66.676 mg/g) como lípido, Span 20 (24.324 mg/g) como surfactante, regulador de pH de acetato (pH 5), alcohol bencílico (5.250 mg/g), HTHQ (0.200 mg/g) como antioxidante, EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (25.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 14

[00242] La Formulación 14 comprende un antimicrobiano (15 mg/g), fosfatidil colina y fosfatidil inositol (62.027 mg/g) como lípido, Span 20 (22.973 mg/g) como surfactante, regulador de pH de acetato (pH 5), alcohol bencílico (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, HTHQ (0.200 mg/g) como antioxidante, EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (30.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 15

[00243] La Formulación 15 comprende un antimicrobiano (30 mg/g), fosfatidil colina y fosfatidil inositol (124.054 mg/g) como lípido, Span 20 (45.946 mg/g) como surfactante, regulador de pH de acetato (pH 5), alcohol bencílico (5.250 mg/g) como agente

antimicrobiano, HTHQ (0.200 mg/g) como antioxidante, glicerol (30.000 mg/g), y EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (30.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 16

[00244] La Formulación 16 comprende un antimicrobiano (5 mg/g), fosfatidil colina y fosfatidil inositol (62.687 mg/g) como lípido, Span 20 (32.313 mg/g) como surfactante, regulador de pH de acetato (pH 6.5), alcohol bencílico (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, HTHQ (0.200 mg/g) como antioxidante, glicerol (30.000 mg/g), y EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 17

[00245] La Formulación 17 comprende un antimicrobiano (15 mg/g), fosfatidil colina y ácido fosfatídico (41.853 mg/g) como lípido, Tween 80 (43.147 mg/g) como surfactante, regulador de pH de fosfato (pH 6.5), alcohol bencílico (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) como antioxidante, glicerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g), y etanol (30.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 18

[00246] La Formulación 18 comprende un antimicrobiano (30 mg/g), fosfatidil colina y ácido fosfatídico (95.764 mg/g) como lípido, Tween 80 (74.236 mg/g) como surfactante, regulador de pH de fosfato (pH 6.5), alcohol bencílico (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) como antioxidante, EDTA (3.000 mg/g), y etanol (30.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 19

114

[00247] La Formulación 19 comprende un antimicrobiano (15 mg/g), fosfatidil colina y ácido fosfatídico (47.882 mg/g) como lípido, Tween 80 (37.118 mg/g) como surfactante, regulador de pH de fosfato (pH 6.5), alcohol bencílico (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) como antioxidante, y EDTA (3.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 20

[00248] La Formulación 20 comprende un antimicrobiano (10mg/g), fosfatidil colina y ácido fosfatídico (45.000 mg/g) como lípido, Tween 80 (45.000 mg/g) como surfactante, regulador de pH de fosfato (pH 6.5), alcohol bencílico (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) como antioxidante, y EDTA (3.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 21

[00249] La Formulación 21 comprende un antimicrobiano (10 mg/g), fosfatidil colina (31.935 mg/g) como lípido, cremophor (58.065 mg/g) como surfactante, regulador de pH de lactato (pH 5), timerosal (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHA (0.200 mg/g) como antioxidante, glicerol (30.000 mg/g), y EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (15.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 22

[00250] La Formulación 22 comprende un antimicrobiano (15 mg/g), fosfatidil colina (42.500 mg/g) como lípido, cremophor (42.500 mg/g) como surfactante, regulador de pH de lactato (pH 6.5), timerosal (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHA (0.200 mg/g) como antioxidante, glicerol (30.000 mg/g), y EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 23

[00251] La Formulación 23 comprende un antimicrobiano (10 mg/g), fosfatidil colina (38.276 mg/g) como lípido, cremophor (51.724 mg/g) como surfactante, regulador de pH de lactato (pH 4), timerosal (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHA (0.200 mg/g) como antioxidante, EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (30.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 24

[00252] La Formulación 24 comprende un antimicrobiano (15 mg/g), fosfatidil colina (42.500 mg/g) como lípido, cremophor (42.500 mg/g) como surfactante, regulador de pH de lactato (pH 4), timerosal (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHA (0.200 mg/g) como antioxidante, EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (15.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 25

[00253] La Formulación 25 comprende un antimicrobiano (30 mg/g), fosfatidil colina (85.000 mg/g) como lípido, cremophor (85.000 mg/g) como surfactante, regulador de pH de lactato (pH 4), timerosal (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHA (0.200 mg/g) como antioxidante, EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (30.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 26

[00254] La Formulación 26 comprende un antimicrobiano (10 mg/g), fosfatidil colina (38.276 mg/g) como lípido, cremophor (51.276 mg/g) como surfactante, regulador de pH de lactato (pH 5), timerosal (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHA (0.200 mg/g) como antioxidante, y EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 27

[00255] La Formulación 27 comprende un antimicrobiano (15 mg/g), fosfatidil colina (36.429 mg/g) como lípido, cremophor (48.571 mg/g) como surfactante, regulador de pH de lactato (pH 5), timerosal (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHA (0.200 mg/g) como antioxidante, EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (30.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 28

[00256] La Formulación 28 comprende un antimicrobiano (30 mg/g), fosfatidil colina (72.299 mg/g) como lípido, cremophor (97.701 mg/g) como surfactante, regulador de pH de lactato (pH 5), timerosal (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHA (0.200 mg/g) como antioxidante, EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (15.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 29

[00257] La Formulación 29 comprende un antimicrobiano (7.5 mg/g), fosfatidil etanolamina (46.250 mg/g) como lípido, Tween 80 (46.250 mg/g) como surfactante, regulador de pH de fosfato (pH 6.5), timerosal (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (20.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 30

[00258] La Formulación 30 comprende un antimicrobiano (15 mg/g), fosfatidil etanolamina (38.804 mg/g) como lípido, Tween 80 (46.196 mg/g) como surfactante, regulador de pH de fosfato (pH 6.5), timerosal (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (15.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (30.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol,

posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 31

[00259] La Formulación 31 comprende un antimicrobiano (30 mg/g), fosfatidil etanolamina (36.667 mg/g) como lípido, Tween 80 (33.333 mg/g) como surfactante, regulador de pH de fosfato (pH 6.5), timerosal (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (30.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 32

[00260] La Formulación 32 comprende un antimicrobiano (10 mg/g), fosfatidil glicerol (23.333 mg/g) como lípido, Brij 98 (66.667 mg/g) como surfactante, regulador de pH de acetato (pH 4), alcohol bencílico (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) como antioxidante, y EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 33

[00261] La Formulación 33 comprende un antimicrobiano (12.5 mg/g), fosfatidil glicerol (45.833 mg/g) como lípido, Brij 98 (41.667 mg/g) como surfactante, regulador de pH de acetato (pH 4), alcohol bencílico (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) como antioxidante, EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y glicerol (30.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 34

[00262] La Formulación 34 comprende un antimicrobiano (30 mg/g), fosfatidil glicerol (31.957 mg/g) como lípido, Brij 98 (38.043 mg/g) como surfactante, regulador de pH de acetato (pH 4), alcohol bencílico (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0.200

mg/g) como antioxidante, EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (30.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 35

[00263] La Formulación 35 comprende un antimicrobiano (10 mg/g), fosfatidil glicerol (47.143 mg/g) como lípido, Brij 98 (42.857 mg/g) como surfactante, regulador de pH de acetato (pH 5), alcohol bencílico (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) como antioxidante, glicerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (25.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 36

[00264] La Formulación 36 comprende un antimicrobiano (15 mg/g), fosfatidil glicerol (96.905 mg/g) como lípido, Brij 98 (88.095 mg/g) como surfactante, regulador de pH de acetato (pH 5), alcohol bencílico (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) como antioxidante, glicerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (20.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 37

[00265] La Formulación 37 comprende un antimicrobiano (30 mg/g), fosfatidil glicerol (31.957 mg/g) como lípido, Brij 98 (38.043) como surfactante, regulador de pH de acetato (pH 5), alcohol bencílico (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) como antioxidante, EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (30.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 38

[00266] La Formulación 38 comprende un antimicrobiano (10 mg/g), fosfatidil etanolamina (35.455 mg/g) como lípido, cremophor (54.545 mg/g) como surfactante,

regulador de pH de fosfato (pH 6.5), alcohol bencílico (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000 mg/g), y EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 39

[00267] La Formulación 39 comprende un antimicrobiano (15 mg/g), fosfatidil etanolamina (84.457 mg/g) como lípido, cremophor (100.543 mg/g) como surfactante, regulador de pH de fosfato (pH 6.5), alcohol bencílico (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (30.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 40

[00268] La Formulación 40 comprende un antimicrobiano (30 mg/g), fosfatidil etanolamina (89.048 mg/g) como lípido, cremophor (80.952 mg/g) como surfactante, regulador de pH de fosfato (pH 6.5), alcohol bencílico (5.250 mg/g), BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (30.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 41

[00269] La Formulación 41 comprende un antimicrobiano (10 mg/g), fosfatidil glicerol (41.087 mg/g) como lípido, Tween 80 (48.913 mg/g) como surfactante, regulador de pH de propionato (pH 4), alcohol bencílico (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (30.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol,

posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 42

[00270] La Formulación 42 comprende un antimicrobiano (15 mg/g), fosfatidil glicerol (45.280 mg/g) como lípido, Tween 80 (39.720 mg/g) como surfactante, regulador de pH de propionato (pH 4), alcohol bencílico (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g), y EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 43

[00271] La Formulación 43 comprende un antimicrobiano (30 mg/g), fosfatidil glicerol (107.500 mg/g) como lípido, Tween 80 (62.500 mg/g) como surfactante, regulador de pH de propionato (pH 4), alcohol bencílico (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (30.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 44

[00272] La Formulación 44 comprende un antimicrobiano (5 mg/g), fosfatidil glicerol (77.243 mg/g) como lípido, Tween 80 (67.757 mg/g) como surfactante, regulador de pH de propionato (pH 4), alcohol bencílico (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (30.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 45

[00273] La Formulación 45 comprende un antimicrobiano (15 mg/g), fosfatidil glicerol (45.280 mg/g) como lípido, Tween 80 (39.720 mg/g) como surfactante, regulador de pH de propionato (pH 5), alcohol bencílico (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0.200

mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (30.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 46

[00274] La Formulación 46 comprende un antimicrobiano (30 mg/g), fosfatidil glicerol (90.561 mg/g) como lípido, Tween 80 (79.439 mg/g) como surfactante, regulador de pH de propionato (pH 5), alcohol bencílico (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (30.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 47

[00275] La Formulación 47 comprende un antimicrobiano (10 mg/g), fosfatidil glicerol (47.944 mg/g) como lípido, Tween 80 (42.056 mg/g) como surfactante, regulador de pH de propionato (pH 5), alcohol bencílico (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (10.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 48

[00276] La Formulación 48 comprende un antimicrobiano (5 mg/g), fosfatidil serina (50.607 mg/g) como lípido, Brij 98 (44.393 mg/g) como surfactante, regulador de pH de fosfato (pH 5.5), timerosal (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000 mg/g), y EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 49

[00277] La Formulación 49 comprende un antimicrobiano (30 mg/g), fosfatidil serina (107.500 mg/g) como lípido, Brij 98 (62.500 mg/g) como surfactante, regulador de pH de

fosfato (pH 5.5), timerosal (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000 mg/g), y EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 50

[00278] La Formulación 50 comprende un antimicrobiano (10 mg/g), fosfatidil serina (47.944 mg/g) como lípido, Brij 98 (42.056 mg/g) como surfactante, regulador de pH de fosfato (pH 5.5), timerosal (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (30.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 51

[00279] La Formulación 51 comprende un antimicrobiano (15 mg/g), fosfatidil glicerol (46.364 mg/g) como lípido, Brij 98 (38.636 mg/g) como surfactante, regulador de pH de acetato (pH 4), alcohol bencílico (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) como antioxidante, glicerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (25.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 52

[00280] La Formulación 52 comprende un antimicrobiano (15 mg/g), fosfatidil glicerol (46.364 mg/g) como lípido, Brij 98 (38.636 mg/g) como surfactante, regulador de pH de acetato (pH 4), alcohol bencílico (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) como antioxidante, EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (20.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 53

[00281] La Formulación 53 comprende un antimicrobiano (10 mg/g), fosfatidil glicerol (46.098 mg/g) como lípido, Brij 98 (43.902 mg/g) como surfactante, regulador de pH de acetato (pH 5), alcohol bencílico (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) como antioxidante, glicerol (15.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (30.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 54

[00282] La Formulación 54 comprende un antimicrobiano (15 mg/g), fosfatidil glicerol (43.537 mg/g) como lípido, Brij 98 (41.463 mg/g) como surfactante, regulador de pH de acetato (pH 5), alcohol bencílico (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) como antioxidante, EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y glicerol (30.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 55

[00283] La Formulación 55 comprende un antimicrobiano (10 mg/g), fosfatidil glicerol (45.000 mg/g) como lípido, Brij 98 (45.000 mg/g) como surfactante, regulador de pH de acetato (pH 5), alcohol bencílico (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) como antioxidante, EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (30.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 56

[00284] La Formulación 56 comprende un antimicrobiano (10 mg/g), fosfatidil glicerol (59.492 mg/g) como lípido, Brij 98 (30.508 mg/g) como surfactante, regulador de pH de acetato (pH 6.5), alcohol bencílico (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) como antioxidante, glicerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (30.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 57

[00285] La Formulación 57 comprende un antimicrobiano (15 mg/g), fosfatidil glicerol (39.054 mg/g) como lípido, Brij 98 (45.946 mg/g) como surfactante, regulador de pH de acetato (pH 6.5), alcohol bencílico (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) como antioxidante, y EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 58

[00286] La Formulación 58 comprende un antimicrobiano (30 mg/g), fosfatidil glicerol (35.854 mg/g) como lípido, Brij 98 (34.146 mg/g) como surfactante, regulador de pH de acetato (pH 6.5), alcohol bencílico (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) como antioxidante, EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y glicerol (30.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 59

[00287] La Formulación 59 comprende un antimicrobiano (10 mg/g), fosfatidil colina (50.000 mg/g) como lípido, Tween 80 (40.000 mg/g) como surfactante, regulador de pH de fosfato (pH 6.5), alcohol bencílico (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (30.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 60

[00288] La Formulación 60 comprende un antimicrobiano (10 mg/g), fosfatidil colina (38.571 mg/g) como lípido, Tween 80 (51.429 mg/g) como surfactante, regulador de pH de fosfato (pH 6.5), alcohol bencílico (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g), y etanol (30.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 61

[00289] La Formulación 61 comprende un antimicrobiano (7.5 mg/g), fosfatidil colina (41.954 mg/g) como fosfolípido, Tween 80 (50.546 mg/g) como surfactante, regulador de pH de fosfato (pH 6.5), alcohol bencílico (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g), y etanol (30.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 62

[00290] La Formulación 62 comprende un antimicrobiano (10 mg/g), fosfatidil colina (42.632 mg/g) como lípido, Tween 80 (47.368 mg/g) como surfactante, regulador de pH de fosfato (pH 6.5), alcohol bencílico (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (30.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 63

[00291] La Formulación 63 comprende un antimicrobiano (10 mg/g), fosfatidil colina (46.098 mg/g) como lípido, Tween 80 (43.902 mg/g) como surfactante, regulador de pH de fosfato (pH 6.5), alcohol bencílico (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (30.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 64

[00292] La Formulación 64 comprende un antimicrobiano (10 mg/g), fosfatidil colina (39.721 mg/g) como lípido, Tween 80 (50.279 mg/g) como surfactante, regulador de pH de fosfato (pH 6.5), alcohol bencílico (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000 mg/g),

EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (30.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 65

[00293] La Formulación 65 comprende un antimicrobiano (5 mg/g), fosfatidil colina (44.198 mg/g) como lípido, Tween 80 (50.802 mg/g) como surfactante, regulador de pH de fosfato (pH 6.5), alcohol bencílico (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (30.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 66

[00294] La Formulación 66 comprende un antimicrobiano (2.5 mg/g), fosfatidil colina (46.453 mg/g) como lípido, Tween 80 (51.047 mg/g) como surfactante, regulador de pH de fosfato (pH 6.5), alcohol bencílico (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (30.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 67

[00295] La Formulación 67 comprende un antimicrobiano (5 mg/g), fosfatidil colina (51.221 mg/g) como lípido, Tween 80 (43.779 mg/g) como surfactante, regulador de pH de fosfato (pH 6.5), alcohol bencílico (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (30.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 68

[00296] La Formulación 68 comprende un antimicrobiano (2.5 mg/g), fosfatidil colina (54.167 mg/g) como lípido, Tween 80 (43.333 mg/g) como surfactante, regulador de pH de fosfato (pH 6.5), alcohol bencílico (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (30.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 69

[00297] La Formulación 69 comprende un antimicrobiano (10 mg/g), fosfatidil colina (66.440 mg/g) como lípido, Brij 98 (23.560 mg/g) como surfactante, regulador de pH de fosfato (pH 6.5), alcohol bencílico (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (30.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos. La Formulación ejemplar 69 es una emulsión.

Formulación Ejemplar 70

[00298] La Formulación 70 comprende un antimicrobiano (10 mg/g), fosfatidil colina (66.440 mg/g) como lípido, Brij 98 (23.560 mg/g) como surfactante, regulador de pH de fosfato (pH 6.5), alcohol bencílico (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (30.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos. La Formulación ejemplar 70 es una suspensión.

Formulación Ejemplar 71

[00299] La Formulación 71 comprende un antimicrobiano (10 mg/g), fosfatidil colina (66.440 mg/g) como lípido, Brij 98 (23.560 mg/g) como surfactante, regulador de pH de fosfato (pH 6.5), alcohol bencílico (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (30.000 mg/g), en donde el

antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 72

[00300] La Formulación 72 comprende un antimicrobiano (10 mg/g), fosfatidil colina (40.000 mg/g) como lípido, Tween 80 (50.000 mg/g) como surfactante, regulador de pH de fosfato (pH 6.5), alcohol bencílico (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (30.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos. La Formulación ejemplar 72 es una emulsión.

Formulación Ejemplar 73

[00301] La Formulación 73 comprende un antimicrobiano (10 mg/g), fosfatidil colina (40.000 mg/g) como lípido, Tween 80 (50.000 mg/g) como surfactante, regulador de pH de fosfato (pH 6.5), alcohol bencílico (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (30.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos. La Formulación ejemplar 73 es una suspensión.

Formulación Ejemplar 74

[00302] La Formulación 74 comprende un antimicrobiano (10 mg/g), fosfatidil colina (40.000 mg/g) como lípido, Tween 80 (50.000 mg/g) como surfactante, regulador de pH de acetato (pH 5.5), BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (30.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 75

[00303] La Formulación 75 comprende un antimicrobiano (10 mg/g), fosfatidil colina (40.000 mg/g) como lípido, Tween 80 (50.000 mg/g) como surfactante, regulador de pH de fosfato (pH 6.5), parabeno (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (30.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 76

[00304] La Formulación 76 comprende un antimicrobiano (10 mg/g), fosfatidil colina (40.000 mg/g) como lípido, Brij 98 (50.000 mg/g) como surfactante, regulador de pH de fosfato (pH 6.5), cloruro de benzalconio (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (30.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 77

[00305] La Formulación 77 comprende un antimicrobiano (10 mg/g), fosfatidil colina (40.000 mg/g) como lípido, Tween 80 (50.000 mg/g) como surfactante, regulador de pH de fosfato (pH 6.5), parabeno (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (30.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 78

[00306] La Formulación 78 comprende un antimicrobiano (10 mg/g), fosfatidil colina (66.440 mg/g) como lípido, Brij 98 (23.560 mg/g) como surfactante, regulador de pH de fosfato (pH 6.5), cloruro de benzalconio (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT

(0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (30.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 79

[00307] La Formulación 79 comprende un antimicrobiano (10 mg/g), fosfatidil colina (66.440 mg/g) como lípido, Brij 98 (23.560 mg/g) como surfactante, regulador de pH de fosfato (pH 6.5), alcohol bencílico (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (30.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 80

[00308] La Formulación 80 comprende un antimicrobiano (10 mg/g), fosfatidil colina (40.000 mg/g) como lípido, Tween 80 (50.000 mg/g) como surfactante, regulador de pH de acetato (pH 5.5), BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (30.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 81

[00309] La Formulación 81 comprende un antimicrobiano (10 mg/g), fosfatidil colina (40.000 mg/g) como lípido, Tween 80 (50.000 mg/g) como surfactante, regulador de pH de acetato (pH 5.5), alcohol bencílico (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (30.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 82

[00310] La Formulación 82 comprende un antimicrobiano (10 mg/g), fosfatidil colina (44.444 mg/g) como lípido, Tween 80 (55.556 mg/g) como surfactante, regulador de pH de acetato (pH 5.5), alcohol bencílico (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (30.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 83

[00311] La Formulación 83 comprende un antimicrobiano (10 mg/g), fosfatidil colina (66.440 mg/g) como lípido, Tween 80 (23.560 mg/g) como surfactante, regulador de pH de acetato (pH 5.5), alcohol bencílico (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (30.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 84

[00312] La Formulación 84 comprende un antimicrobiano (10 mg/g), fosfatidil colina (54.000 mg/g) como lípido, Tween 80 (36.000 mg/g) como surfactante, regulador de pH de acetato (pH 4), alcohol bencílico (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHA (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (30.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 85

[00313] La Formulación 85 comprende un antimicrobiano (10 mg/g), fosfatidil colina (50.000 mg/g) como lípido, Tween 80 (40.000 mg/g) como surfactante, regulador de pH de acetato (pH 4), alcohol bencílico (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHA (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (30.000 mg/g), en donde el

antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 86

[00314] La Formulación 86 comprende un antimicrobiano (12.5 mg/g), fosfatidil colina (48.611 mg/g) como lípido, Tween 80 (38.889 mg/g) como surfactante, regulador de pH de acetato (pH 4), alcohol bencílico (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHA (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (30.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 87

[00315] La Formulación 87 comprende un antimicrobiano (15 mg/g), fosfatidil colina (46.575 mg/g) como lípido, Tween 80 (38.425 mg/g) como surfactante, regulador de pH de acetato (pH 4), alcohol bencílico (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHA (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (30.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos. La Formulación ejemplar 87 es una emulsión.

Formulación Ejemplar 88

[00316] La Formulación 88 comprende un antimicrobiano (15 mg/g), fosfatidil colina (46.575 mg/g) como lípido, Tween 80 (38.425 mg/g) como surfactante, regulador de pH de acetato (pH 4), alcohol bencílico (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHA (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (30.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos. La Formulación ejemplar 88 es una suspensión.

Formulación Ejemplar 89

[00317] La Formulación 89 comprende un antimicrobiano (15 mg/g), fosfatidil colina (46.575 mg/g) como lípido, Tween 80 (38.425 mg/g) como surfactante, regulador de pH de acetato (pH 4), alcohol bencílico (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (30.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 90

[00318] La Formulación 90 comprende un antimicrobiano (10 mg/g), fosfatidil colina (50.000 mg/g) como lípido, Tween 80 (40.000 mg/g) como surfactante, regulador de pH de acetato (pH 4.5), alcohol bencílico (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (30.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 91

[00319] La Formulación 91 comprende un antimicrobiano (30 mg/g), fosfatidil colina (94.444 mg/g) como lípido, Tween 80 (75.556 mg/g) como surfactante, regulador de pH de acetato (pH 4), alcohol bencílico (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (30.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 92

[00320] La Formulación 92 comprende un antimicrobiano (15 mg/g), fosfatidil colina (46.712 mg/g) como lípido, Tween 80 (38.288 mg/g) como surfactante, regulador de pH de acetato (pH 4), alcohol bencílico (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (30.000 mg/g), en donde el

antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 93

[00321] La Formulación 93 comprende un antimicrobiano (12 mg/g), fosfatidil colina (48.889 mg/g) como lípido, Tween 80 (39.111 mg/g) como surfactante, regulador de pH de acetato (pH 4), alcohol bencílico (5.250 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (30.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 94

[00322] La Formulación 94 comprende un antimicrobiano (10 mg/g), fosfatidil colina (39.721 mg/g) como lípido, Tween 80 (50.279 mg/g) como surfactante, regulador de pH de fosfato (pH 6.5), alcohol bencílico (5.25 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (30.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 95

[00323] La Formulación 95 comprende un antimicrobiano (10 mg/g), fosfatidil colina (90.000 mg/g) como lípido, regulador de pH de fosfato (pH 6.5), alcohol bencílico como agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (30.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 96

[00324] La Formulación 96 comprende un antimicrobiano (15 mg/g), fosfatidil colina (46.575 mg/g) como lípido, Tween 80 (38.425 mg/g) como surfactante, regulador de pH de fosfato (pH 4), BHT (0.500 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.200 mg/g) como antioxidantes, y EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos. La Formulación ejemplar 96 es una emulsión.

Formulación Ejemplar 97

[00325] La Formulación 97 comprende un antimicrobiano (15 mg/g), fosfatidil colina (46.575 mg/g) como lípido, Tween 80 (38.425 mg/g) como surfactante, regulador de pH de fosfato (pH 4), BHT (0.500 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.200 mg/g) como antioxidantes, y EDTA (3.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos. La Formulación ejemplar 97 es una suspensión.

Formulación Ejemplar 98

[00326] La Formulación 98 comprende un antimicrobiano (15 mg/g), fosfatidil colina (54.643 mg/g) como lípido, Tween 80 (30.357 mg/g) como surfactante, regulador de pH de fosfato (pH 4), BHA (0.500 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.200 mg/g) como antioxidantes, y EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 99

[00327] La Formulación 99 comprende un antimicrobiano (10 mg/g), fosfatidil colina (39.72 mg/g) como lípido, Tween 80 (50.279 mg/g) como surfactante, regulador de pH de fosfato (pH 6.5), alcohol bencílico (5.25 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000 mg/g) como emoliente, EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (30.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 100

[00328] La Formulación 100 comprende un antimicrobiano (10 mg/g), fosfatidil colina (90.00 mg/g) como lípido, regulador de pH de fosfato (pH 6.5), alcohol bencílico como agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000 mg/g) como emoliente, EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, y etanol (30.000 mg/g), en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

Formulación Ejemplar 101

[00329] La Formulación 101 comprende un antimicrobiano (15 mg/g), fosfatidil colina (46.57 mg/g) como lípido, Tween 80 (38.425 mg/g) como surfactante, regulador de pH de fosfato (pH 4), BHT (0.500 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.200 mg/g) como antioxidantes, y EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos. La Formulación 101 se formula como una emulsión.

Formulación Ejemplar 102

[00330] La Formulación 102 comprende un antimicrobiano (15 mg/g), fosfatidil colina (46.57 mg/g) como lípido, Tween 80 (38.425 mg/g) como surfactante, regulador de pH de fosfato (pH 4), BHT (0.500 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.200 mg/g) como antioxidantes, y EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos. La Formulación 102 como una suspensión.

Formulación Ejemplar 103

[00331] La Formulación 103 comprende un antimicrobiano (15 mg/g), fosfatidil colina (54.64 mg/g) como lípido, Tween 80 (30.357 mg/g) como surfactante, regulador de pH de fosfato (pH 4), BHA (0.500 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.200 mg/g) como antioxidantes, y EDTA (3.000 mg/g) como agente quelante, en donde el antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, ketoconazol, posaconazol, saperconazol, SCH-50002, terconazol, butenafina, y griseofulvina; y los hidratos, solvatos, y sales de los mismos.

[00332] Las Formulaciones ejemplares 1 a 103 también pueden incluir, opcionalmente, espesantes como pectina, goma de xantana, gel HPMC, metilcelulosa o carbopol. Las Formulaciones ejemplares 1 a 103 pueden contener un antimicrobiano proporcionado en este

ATTY DOCKET NO. 11662-088-228

documento, incluyendo enantiómeros únicos, mezclas de enantiómeros, y mezclas de diastereómeros de los mismos; y solvatos, hidratos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

REIVINDICACIONES:

1. Un método para reducir la proliferación o la viabilidad de un agente micótico, que comprende poner en contacto el agente micótico con una cantidad efectiva de un agente antimicótico, en donde el agente antimicótico se formula con un fosfolípido y un surfactante, en donde el agente antimicótico se selecciona de aquellos listados en la Tabla 1, y en donde el agente antimicótico se adsorbe por las membranas de fosfolípidos de las regiones de Spitzenkörper o del Polarisoma de la hifa del agente micótico.

2. El método de conformidad con la reivindicación 1, en donde el agente micótico se selecciona del grupo que consiste en *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, y *Epidermophyton floccosum*, *Candida albicans*, *Dermatophytes*, *Malassezia furfur*, *Microsporum canis* *Trichophyton tonsurans*, *Microsporum audouini*, *Microsporum gypseum*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton interdigitalis*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton sulphureum*, *Trichophyton schoenleini*, *Trichophyton megnini*, *Trichophyton gallinae*, *Trichophyton crateriform*, *Trichomonas* y *Haemophilus vaginalis*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, y *Aspergillus clavatus*, *Trypanosoma brucei*, y *Trypanosoma cruzi*.

3. El método de conformidad con la reivindicación 1 o 2, en donde el agente antimicótico es de una clase de agentes antimicóticos seleccionados del grupo que consiste en antimetabolitos, macrólidos, equinocadinas, imidazoles, triazoles, bencilaminas, equinocadinas, griseofulvinas, alilaminas, polienos, tiocarbamatos, y éteres halogenados de fenol.

4. El método de conformidad con la reivindicación 3, en donde el agente antimicótico es terbinafina.

5. El método de conformidad con la reivindicación 3, en donde el agente antimicótico no es terbinafina.

6. El método de conformidad con la reivindicación 3, en donde el agente antimicótico es fluconazol.

7. El método de conformidad con la reivindicación 3, en donde el agente antimicótico es voriconazol.
8. El método de conformidad con la reivindicación 1 o 2, en donde el agente antimicótico se formula con Transfersome®.
9. El método de conformidad con la reivindicación 1, en donde el agente antimicótico se administra a un humano con el fin de reducir la proliferación o la viabilidad de un agente micótico que ha infectado al humano.
10. El método de conformidad con la reivindicación 1, en donde el agente antimicótico se administra a un animal con el fin de reducir la proliferación o la viabilidad de un agente micótico que ha infectado al animal.
11. El método de conformidad con la reivindicación 1, en donde el agente antimicótico se suministra a una planta con el fin de reducir la proliferación o la viabilidad de un agente micótico que ha infectado a la planta.
12. El método de conformidad con la reivindicación 1, en donde la formulación es una formulación vesicular.
13. El método de conformidad con la reivindicación 1, en donde la proporción molar de fosfolípido a surfactante (mol de lípido/mol de surfactante) es de alrededor de 1:2 a alrededor de 10:1.
14. El método de conformidad con la reivindicación 1, en donde la formulación contiene de alrededor de 1.0% a alrededor de 30.0% en peso de fosfolípido.
15. El método de conformidad con la reivindicación 1, en donde la formulación contiene de alrededor de 1.0% a alrededor de 50.0% en peso de surfactante.
16. El método de conformidad con la reivindicación 1, en donde el fosfolípido es fosfatidilcolina.

17. El método de conformidad con la reivindicación 1, en donde el surfactante es un surfactante no iónico seleccionado del grupo que consiste en: ésteres de polioxietilen-sorbitan-acilo graso, éteres de polioxietilen-sorbitan-ácido graso, ésteres de polihidroxietilen-monoacilo graso, ésters de polihidroxietilen-diacilo graso, y éters de polihidroxietilen-ácido graso.

18. El método de conformidad con la reivindicación 17, en donde el surfactante es polisorbato 80 (Tween 80), polisorbato 60 (Tween 60), polisorbato 40 (Tween 40), polisorbato 20 (Tween 20), Brij 98, Brij 35, Simulsol-2599, Myrj-52, Triton X100, o Cremophor.

19. Un método para seleccionar compuestos por su actividad antimicrobiana, que comprende poner en contacto un agente microbiano con una cantidad efectiva de un compuesto, en donde el compuesto se formula con un lípido y un surfactante, y detectar una reducción en la proliferación o la viabilidad del agente microbiano, en donde el compuesto se adsorbe por las membranas de fosfolípidos de las regiones de Spitzenkörper o del Polarisoma de la hifa del agente microbiano.

20. El método de conformidad con la reivindicación 19, en donde el agente microbiano es un hongo, una bacteria, o un micoplasma.

21. El método de conformidad con la reivindicación 19 o 20, en donde el compuesto es terbinafina.

22. El método de conformidad con la reivindicación 19 o 20, en donde el compuesto no es terbinafina.

23. El método de conformidad con la reivindicación 19 o 20, en donde el compuesto es fluconazol.

24. El método de conformidad con la reivindicación 19 o 20, en donde el compuesto es voriconazol.

25. El método de conformidad con la reivindicación 19 o 20, en donde el compuesto se formula con Transfersome®.
26. El método de conformidad con la reivindicación 19, en donde el lípido es un fosfolípido.
27. El método de conformidad con la reivindicación 26, en donde la proporción molar de fosfolípido a surfactante (mol de lípido/mol de surfactante) es de alrededor de 1:2 a alrededor de 10:1.
28. El método de conformidad con la reivindicación 26, en donde la formulación contiene de alrededor de 1.0% a alrededor de 30.0% en peso de fosfolípido.
29. El método de conformidad con la reivindicación 28, en donde la formulación contiene de alrededor de 1.0% a alrededor de 50.0% en peso de surfactante.
30. El método de conformidad con la reivindicación 26, en donde el fosfolípido es fosfatidilcolina.
31. El método de conformidad con la reivindicación 19, en donde el surfactante es un surfactante no iónico seleccionado del grupo que consiste en: ésteres de polioxietilen-sorbitan-acilo graso, éteres de polioxietilen-sorbitan-ácido graso, ésteres de polihidroxietilen-monoacilo graso, ésters de polihidroxietilen-diacilo graso, y éters de polihidroxietilen-ácido graso.
32. El método de conformidad con la reivindicación 31, en donde el surfactante es polisorbato 80 (Tween 80), polisorbato 60 (Tween 60), polisorbato 40 (Tween 40), polisorbato 20 (Tween 20), Brij 98, Brij 35, Simulsol-2599, Myrj-52, Triton X100, o Cremophor.
33. Un método para reducir la proliferación o la viabilidad de una bacteria, que comprende poner en contacto la bacteria con una cantidad efectiva de un agente antibacteriano, en donde el agente antibacteriano se formula con un fosfolípido y un

surfactante, y en donde el agente antibacteriano se adsorbe por las membranas de fosfolípidos de la bacteria.

34. El método de conformidad con la reivindicación 33, en donde el agente antibacteriano se selecciona del grupo que consiste en alcohol bencílico, etanol de metil parabeno, isopropanol, glutaraldehído, formaldehído, compuestos de cloro, compuestos de yodo, peróxido de hidrógeno, ácido peracético, óxido de etileno, triclocarbano, clorhexidina, alexidina, triclosán, hexaclorofeno, biguanidas poliméricas, formaldehído, antibióticos aminoglicósidos, glucopéptidos, antibióticos de anfenicol, antibióticos de ansamicina, cefalosporinas, oxazolidinonas cefamicinas, penicilinas, quinolonas, estreptogaminas, tetraciclinas, y análogos de los mismos.

35. El método de conformidad con la reivindicación 33, en donde el agente antibacteriano es un antibiótico.

36. El método de conformidad con la reivindicación 35, en donde el antibiótico se selecciona del grupo que consiste en antibióticos aminoglicósidos, glucopéptidos, antibióticos de anfenicol, antibióticos de ansamicina, cefalosporinas, oxazolidinonas cefamicinas, penicilinas, quinolonas, estreptogaminas, tetraciclinas.

37. El método de conformidad con la reivindicación 33, en donde la bacteria se selecciona del grupo que consiste en *E. coli*, *Klebsiella*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Pseudomonas*, *Clostridium*, *Enterococcus*, *Bacillus*, *Acinetobacter baumannii*, *M. tuberculosis*, *Chlamydia*, *N. gonorrhea*, *Shigella*, *Salmonella*, *Proteus*, *Gardnerella*, *Nocardia*, *Nocardia asteroides*, *Planococcus*, *Corynebacteria*, *Rhodococcus*, *Vibrio*, *Cholera*, *Treponema pallidum*, *Pseudomonas*, *Bordetella pertussis*, *Brucella*, *Franciscella tulorensis*, *Helicobacter pylori*, *Leptospria interrogans*, *Legionella pneumophila*, *Yersinia*, *Pneumococcus*, *Meningococcus*, *Hemophilus influenza*, *Toxoplasma gondii*, *Compylobacteriosis*, *Moraxella catarrhalis*, *Donovanosis*, y *Actinomyces*.

38. El método de conformidad con la reivindicación 33, en donde la bacteria es una micobacteria.

39. El método de conformidad con la reivindicación 38, en donde la micobacteria es *Mycobacterium tuberculosis*.

40. El método de conformidad con la reivindicación 39, en donde el agente antibacteriano es un antibiótico seleccionado del grupo que consiste en isoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutol, y estreptomina.

41. El método de conformidad con la reivindicación 33, en donde la bacteria es un micoplasma.

42. El método de conformidad con la reivindicación 41, en donde el micoplasma se selecciona del grupo que consiste en *M. buccale*, *M. faucium*, *M. fermentans*, *M. Genitalium*, *M. hominis*, *M. lipophilum*, *M. oral*, *M. penetrans*, *M. pneumoniae*, *M. salivarium*, y *M. spermatophilum*.

43. El método de conformidad con la reivindicación 42, en donde el agente antibacteriano es un antibiótico seleccionado del grupo que consiste en eritromicina, azitromicina, claritromicina, tetraciclina, doxiciclina, minociclina, clindamicina, ofloxacina y cloramfenicol.

44. El método de conformidad con la reivindicación 33, en donde el agente antibacteriano se administra a un humano con el fin de reducir la proliferación o la viabilidad de una bacteria que ha infectado al humano.

45. El método de conformidad con la reivindicación 44, en donde la bacteria es *Mycobacterium tuberculosis*.

46. El método de conformidad con la reivindicación 44, en donde la bacteria es un micoplasma.

47. El método de conformidad con la reivindicación 33, en donde el agente antibacteriano se administra a un animal con el fin de reducir la proliferación o la viabilidad de una bacteria que ha infectado al animal.

48. El método de conformidad con la reivindicación 33, en donde el agente antibacteriano se suministra a una planta con el fin de reducir la proliferación o la viabilidad de una bacteria que ha infectado a la planta.

49. El método de conformidad con la reivindicación 33, en donde la formulación es una formulación vesicular.

50. El método de conformidad con la reivindicación 33, en donde la proporción molar de fosfolípido a surfactante (mol de lípido/mol de surfactante) es de alrededor de 1:2 a alrededor de 10:1.

51. El método de conformidad con la reivindicación 33, en donde la formulación contiene de alrededor de 1.0% a alrededor de 30.0% en peso de fosfolípido.

52. El método de conformidad con la reivindicación 33, en donde la formulación contiene de alrededor de 1.0% a alrededor de 50.0% en peso de surfactante.

53. El método de conformidad con la reivindicación 33, en donde el fosfolípido es fosfatidilcolina.

54. El método de conformidad con la reivindicación 33, en donde el surfactante es un surfactante no iónico seleccionado del grupo que consiste en: ésteres de polioxietilen-sorbitan-acilo graso, éteres de polioxietilen-sorbitan-ácido graso, ésteres de polihidroxietilen-monoacilo graso, ésters de polihidroxietilen-diacilo graso, y éters de polihidroxietilen-ácido graso.

55. El método de conformidad con la reivindicación 54, en donde el surfactante es polisorbato 80 (Tween 80), polisorbato 60 (Tween 60), polisorbato 40 (Tween 40), polisorbato 20 (Tween 20), Brij 98, Brij 35, Simulsol-2599, Myrj-52, Triton X100, o Cremophor.

56. Un método para inhibir la esporulación de un agente micótico, que comprende poner en contacto el agente micótico con una cantidad efectiva de un agente antimicótico, en donde el agente antimicótico se formula con un fosfolípido y un surfactante, en donde el

agente antimicótico se selecciona de aquellos listados en la Tabla 1, y en donde el agente antimicótico se adsorbe por las membranas de fosfolípidos de las regiones de Spitzenkörper o del Polarisoma de la hifa del agente micótico.

57. El método de conformidad con la reivindicación 56, en donde el agente micótico se selecciona del grupo que consiste en *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, y *Epidermophyton floccosum*, *Candida albicans*, *Dermatophytes*, *Malassezia furfur*, *Microsporum canis* *Trichophyton tonsurans*, *Microsporum audouini*, *Microsporum gypseum*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton interdigitalis*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton sulphureum*, *Trichophyton schoenleini*, *Trichophyton megnini*, *Trichophyton gallinae*, *Trichophyton crateriform*, *Trichomonas*, *Haemophilus vaginalis*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, y *Aspergillus clavatus*.

58. El método de conformidad con la reivindicación 56 o 57, en donde el agente antimicótico es de una clase de agentes antimicóticos seleccionados del grupo que consiste en antimetabolitos, macrólidos, equinocadinas, imidazoles, triazoles, bencilaminas, equinocadinas, griseofulvinas, alilaminas, polienos, tiocarbamatos, y éteres halogenados de fenol.

59. El método de conformidad con la reivindicación 58, en donde el agente antimicótico es terbinafina.

60. El método de conformidad con la reivindicación 58, en donde el agente antimicótico no es terbinafina.

61. El método de conformidad con la reivindicación 58, en donde el agente antimicótico es fluconazol.

62. El método de conformidad con la reivindicación 58, en donde el agente antimicótico es voriconazol.

63. El método de conformidad con la reivindicación 56 o 57, en donde el agente antimicótico se formula con Transfersome®.

64. El método de conformidad con la reivindicación 56, en donde el agente antimicótico se administra a un humano con el fin de reducir la esporulación de un agente micótico que ha infectado al humano.

65. El método de conformidad con la reivindicación 56, en donde el agente antimicótico se administra a un animal con el fin de reducir la esporulación de un agente micótico que ha infectado al animal.

66. El método de conformidad con la reivindicación 56, en donde el agente antimicótico se suministra a una planta con el fin de reducir la esporulación de un agente micótico que ha infectado a la planta.

67. El método de conformidad con la reivindicación 56, en donde la formulación es una formulación vesicular.

68. El método de conformidad con la reivindicación 56, en donde la proporción molar de fosfolípido a surfactante (mol de lípido/mol de surfactante) es de alrededor de 1:2 a alrededor de 10:1.

69. El método de conformidad con la reivindicación 56, en donde la formulación contiene de alrededor de 1.0% a alrededor de 30.0% en peso de fosfolípido.

70. El método de conformidad con la reivindicación 69, en donde la formulación contiene de alrededor de 1.0% a alrededor de 50.0% en peso de surfactante.

71. El método de conformidad con la reivindicación 56, en donde el fosfolípido es fosfatidilcolina.

72. El método de conformidad con la reivindicación 56, en donde el surfactante es un surfactante no iónico seleccionado del grupo que consiste en: ésteres de polioxietilen-sorbitan-acilo graso, éteres de polioxietilen-sorbitan-ácido graso, ésteres de polihidroxietilen-monoacilo graso, ésters de polihidroxietilen-diacilo graso, y éters de polihidroxietilen-ácido graso.

73. El método de conformidad con la reivindicación 72, en donde el surfactante es polisorbato 80 (Tween 80), polisorbato 60 (Tween 60), polisorbato 40 (Tween 40), polisorbato 20 (Tween 20), Brij 98, Brij 35, Simulsol-2599, Myrj-52, Triton X100, o Cremophor.

74. Un método para inhibir la esporulación de una bacteria, que comprende poner en contacto la bacteria con una cantidad efectiva de un agente antibacteriano, en donde el agente antibacteriano se formula con un fosfolípido y un surfactante, y en donde el agente antibacteriano se adsorbe por las membranas de fosfolípidos de la bacteria.

75. El método de conformidad con la reivindicación 74, en donde el agente antibacteriano se selecciona del grupo que consiste en alcohol bencílico, etanol de metil parabeno, isopropanol, glutaraldehído, formaldehído, compuestos de cloro, compuestos de yodo, peróxido de hidrógeno, ácido peracético, óxido de etileno, triclocarbano, clorhexidina, alexidina, triclosán, hexaclorofeno, biguanidas poliméricas, formaldehído, antibióticos aminoglicósidos, glucopéptidos, antibióticos de anfenicol, antibióticos de ansamicina, cefalosporinas, oxazolidinonas cefamicinas, penicilinas, quinolonas, estreptogaminas, tetraciclinas, y análogos de los mismos.

76. El método de conformidad con la reivindicación 74, en donde el agente antibacteriano es un antibiótico.

77. El método de conformidad con la reivindicación 76, en donde el antibiótico se selecciona del grupo que consiste en antibióticos aminoglicósidos, glucopéptidos, antibióticos de anfenicol, antibióticos de ansamicina, cefalosporinas, oxazolidinonas cefamicinas, penicilinas, quinolonas, estreptogaminas, tetraciclinas y análogos de los mismos. El método de conformidad con la reivindicación 58, en donde el agente antibacteriano es un antibiótico.

78. El método de conformidad con la reivindicación 74, en donde la bacteria se selecciona del grupo que consiste en *E. coli*, *Klebsiella*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Pseudomonas*, *Clostridium*, *Enterococcus*, *Bacillus*, *Acinetobacter baumannii*, *M. tuberculosis*, *Chlamydia*, *N. gonorrhea*, *Shigella*, *Salmonella*, *Proteus*, *Gardnerella*, *Nocardia*, *Nocardia asteroides*, *Planococcus*, *Corynebacteria*, *Rhodococcus*, *Vibrio*, *Cholera*, *Treponema pallidum*, *Pseudomonas*,

Bordetella pertussis, Brucella, Francisella tularensis, Helicobacter pylori, Leptospira interrogans, Legionella pneumophila, Yersinia, Pneumococcus, Meningococcus, Hemophilus influenza, Toxoplasma gondii, Compylobacteriosis, Moraxella catarrhalis, Donovanosis, y Actinomyces.

79. El método de conformidad con la reivindicación 74, en donde el agente antibacteriano se administra a un humano con el fin de reducir la esporulación de una bacteria que ha infectado al humano.

80. El método de conformidad con la reivindicación 79, en donde la bacteria es *Bacillus anthracis*.

81. El método de conformidad con la reivindicación 79, en donde la bacteria es un micoplasma.

82. El método de conformidad con la reivindicación 81, en donde el micoplasma se selecciona del grupo que consiste en *M. buccale, M. faucium, M. fermentans, M. Genitalium, M. hominis, M. lipophilum, M. oral, M. penetrans, M. pneumoniae, M. salivarium, y M. spermatophilum*.

83. El método de conformidad con la reivindicación 82, en donde el agente antibacteriano es un antibiótico seleccionado del grupo que consiste en eritromicina, azitromicina, claritromicina, tetraciclina, doxiciclina, minociclina, clindamicina, ofloxacina y cloramfenicol.

84. El método de conformidad con la reivindicación 74, en donde el agente antibacteriano se administra a un animal con el fin de reducir la esporulación de una bacteria que ha infectado al animal.

85. El método de conformidad con la reivindicación 74, en donde el agente antibacteriano se suministra a una planta con el fin de reducir la esporulación de una bacteria que ha infectado a la planta.

86. El método de conformidad con la reivindicación 74, en donde la formulación es una formulación vesicular.

87. El método de conformidad con la reivindicación 74, en donde la proporción molar de fosfolípido a surfactante (mol de lípido/mol de surfactante) es de alrededor de 1:2 a alrededor de 10:1.

88. El método de conformidad con la reivindicación 74, en donde la formulación contiene de alrededor de 1.0% a alrededor de 30.0% en peso de fosfolípido.

89. El método de conformidad con la reivindicación 88, en donde la formulación contiene de alrededor de 1.0% a alrededor de 50.0% en peso de surfactante.

90. El método de conformidad con la reivindicación 74, en donde el fosfolípido es fosfatidilcolina.

91. El método de conformidad con la reivindicación 74, en donde el surfactante es un surfactante no iónico seleccionado del grupo que consiste en: ésteres de polioxietilen-sorbitan-acilo graso, éteres de polioxietilen-sorbitan-ácido graso, ésteres de polihidroxietilen-monoacilo graso, ésters de polihidroxietilen-diacilo graso, y éters de polihidroxietilen-ácido graso.

92. El método de conformidad con la reivindicación 91, en donde el surfactante es polisorbato 80 (Tween 80), polisorbato 60 (Tween 60), polisorbato 40 (Tween 40), polisorbato 20 (Tween 20), Brij 98, Brij 35, Simulsol-2599, Myrj-52, Triton X100, o Cremophor.

93. Un método para tratar el ántrax por inhalación en un sujeto humano que se ha expuesto a esporas de *Bacillus anthracis*, el método comprende administrar al sujeto humano una composición que comprende un agente antibacteriano que se formula con un fosfolípido y un surfactante, y en donde el agente antibacteriano se adsorbe por la membrana de fosfolípidos del *Bacillus anthracis*.

94. Un método para reducir la proliferación o la viabilidad de un agente micótico, que comprende poner en contacto el agente micótico con una cantidad efectiva de una combinación de agentes antimicóticos, en donde uno o más de los agentes antimicóticos se formula/formulan con un fosfolípido y un surfactante, en donde uno o más de los agentes antimicóticos se selecciona/seleccionan de aquellos listados en la Tabla 1, y en donde el agente antimicótico se adsorbe por las membranas de fosfolípidos de las regiones de Spitzenkörper o del Polarisoma de la hifa del agente micótico.

95. El método de conformidad con la reivindicación 94, en donde el agente micótico se selecciona del grupo que consiste en *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, and *Epidermophyton floccosum*, *Candida albicans*, *Dermatophytes*, *Malassezia furfur*, *Microsporum canis* *Trichophyton tonsurans*, *Microsporum audouini*, *Microsporum gypseum*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton interdigitalis*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton sulphureum*, *Trichophyton schoenleini*, *Trichophyton megnini*, *Trichophyton gallinae*, *Trichophyton crateriform*, *Trichomonas* and *Haemophilus vaginalis*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, and *Aspergillus clavatus*, *Trypanosoma brucei*, y *Trypanosoma cruzi*.

96. El método de conformidad con la reivindicación 94 o 95, en donde el agente antimicótico es de una clase de agentes antimicóticos seleccionados del grupo que consiste en antimetabolitos, macrólidos, equinocadinas, imidazoles, triazoles, bencilaminas, equinocadinas, griseofulvinas, alilaminas, polienos, tiocarbamatos, y éteres halogenados de fenol.

97. El método de conformidad con la reivindicación 96, en donde el agente antimicótico es terbinafina.

98. El método de conformidad con la reivindicación 96, en donde el agente antimicótico no es terbinafina.

99. El método de conformidad con la reivindicación 96, en donde el agente antimicótico es fluconazol.

100. El método de conformidad con la reivindicación 96, en donde el agente antimicótico es voriconazol.

101. El método de conformidad con la reivindicación 94 o 95, en donde el agente antimicótico se formula con Transfersome®.

102. El método de conformidad con la reivindicación 94 o 95, en donde el o los agentes antimicóticos exhiben sinergia para reducir la proliferación o la viabilidad de un agente micótico.

103. El método de conformidad con la reivindicación 94, en donde el agente antimicótico se administra a un humano con el fin de reducir la proliferación o la viabilidad de un agente micótico que ha infectado al humano.

104. El método de conformidad con la reivindicación 94, en donde el agente antimicótico se administra a un animal con el fin de reducir la proliferación o la viabilidad de un agente micótico que ha infectado al animal.

105. El método de conformidad con la reivindicación 94, en donde el agente antimicótico se suministra a una planta con el fin de reducir la proliferación o la viabilidad de un agente micótico que ha infectado a la planta.

106. El método de conformidad con la reivindicación 94, en donde la formulación es una formulación vesicular.

107. El método de conformidad con la reivindicación 94, en donde la proporción molar de fosfolípido a surfactante (mol de lípido/mol de surfactante) es de alrededor de 1:2 a alrededor de 10:1.

108. El método de conformidad con la reivindicación 94, en donde la formulación contiene de alrededor de 1.0% a alrededor de 30.0% en peso de fosfolípido.

109. El método de conformidad con la reivindicación 94, en donde la formulación contiene de alrededor de 1.0% a alrededor de 50.0% en peso de surfactante.

13

110. El método de conformidad con la reivindicación 94, en donde el fosfolípido es fosfatidilcolina.

111. El método de conformidad con la reivindicación 94, en donde el surfactante es un surfactante no iónico seleccionado del grupo que consiste en: ésteres de polioxietilen-sorbitan-acilo graso, éteres de polioxietilen-sorbitan-ácido graso, ésteres de polihidroxietilen-monoacilo graso, ésters de polihidroxietilen-diacilo graso, y éters de polihidroxietilen-ácido graso.

112. El método de conformidad con la reivindicación 111, en donde el surfactante es polisorbato 80 (Tween 80), polisorbato 60 (Tween 60), polisorbato 40 (Tween 40), polisorbato 20 (Tween 20), Brij 98, Brij 35, Simulsol-2599, Myrj-52, Triton X100, o Cremophor.

113. Un método para prevenir el desarrollo de ántrax por inhalación en un sujeto humano que se ha expuesto a esporas de *Bacillus anthracis*, el método comprende administrar al sujeto humano una composición que comprende un agente antibacteriano que se formula con un fosfolípido y un surfactante, y en donde el agente antibacteriano se adsorbe por la membrana de fosfolípidos del *Bacillus anthracis*.

114. Un método para tratar la tuberculosis en un sujeto humano que se ha infectado con *Mycobacterium tuberculosis*, el método comprende administrar al sujeto humano una composición que comprende un agente antibacteriano que se formula con un fosfolípido y un surfactante, y en donde el agente antibacteriano se adsorbe por la membrana de fosfolípidos del *Mycobacterium tuberculosis*.

115. Un método para tratar la neumonía en un sujeto humano que se ha infectado con *Mycoplasma pneumoniae*, el método comprende administrar al sujeto humano una composición que comprende un agente antibacteriano que se formula con un fosfolípido y un surfactante, y en donde el agente antibacteriano se adsorbe por la membrana de fosfolípidos del *Mycoplasma pneumoniae*.

RESUMEN

La invención se relaciona con formulaciones de un agente antimicrobiano, un lípido y, opcionalmente, un surfactante, y los usos de las mismas para reducir la proliferación y viabilidad de los agentes microbianos.

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

REITER, Stephen, E.
Foley & Lardner LLP
3579 Valley Centre Drive, Suite 300
San Diego, CA 92130
ETATS-UNIS D'AMERIQUEDate of mailing (day/month/year)
29 July 2011 (29.07.2011)Applicant's or agent's file reference
072244-4303International application No.
PCT/US2009/051593

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)
23 July 2009 (23.07.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

TDT, LTD.
Palazzo Pietro Stiges
90 Strait Street
Valleta
Malta

State of Nationality

MT

State of Residence

MT

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

TARGETED DELIVERY TECHNOLOGIES LIMITED
Palazzo Pietro Stiges
90 Strait Street
Valleta
Malta

State of Nationality

MT

State of Residence

MT

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Baechler Francois

e-mail pt12.pct@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 74 12

Facsimile No. +41 22 338 70 90

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 11662-88-228	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2009/051593	International filing date (day/month/year) 23/07/2009	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 05/02/2009
Applicant TDT, LTD.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 8 sheets.



It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:



the international application in the language in which it was filed



a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐

This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐

With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐

Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐

Unity of invention is lacking (see Box No III)

4. With regard to the **title**,



the text is approved as submitted by the applicant



the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,



the text is approved as submitted by the applicant



the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____



as suggested by the applicant



as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure



as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

b. ☐

none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/051593

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	A61K9/107 A61P31/04	A61K31/137 A61P33/00
	A61K47/24	A61K47/44 A61P31/10
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 101 273 971 A (SHAOXING UNIVERSITY [CN]) 1 October 2008 (2008-10-01)	1,3,5-6, 9-18,56, 58, 60-61, 64-73
Y	abstract	1-32, 56-73
X	WO 99/61001 A1 (RTP PHARMA INC [US]) 2 December 1999 (1999-12-02)	1,3,5, 9-18,56, 58,60, 64-73
Y	abstract formulation 2-D; page 7; table II claims 1-13	1-32, 56-73
	----- -/--	
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 20 January 2010		Date of mailing of the international search report 28/01/2010
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Garabatos-Perera, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2009/051593

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/042059 A1 (MEDIQUEST THERAPEUTICS INC [US]; DECHOW FREDERICK J [US]) 20 April 2006 (2006-04-20)	1,3-5, 9-14, 16-18, 56, 58-60, 64-69, 71-73
Y	abstract page 13, lines 10-13 page 20, line 34 - page 21, line 22; examples 121-15 claims 1,13,20,21,22	1-32, 56-73
X	EP 0 649 660 A2 (HOECHST AG [DE]) 26 April 1995 (1995-04-26)	1,3,5, 9-13, 16-18, 56,58, 60, 64-68, 71-73
Y	abstract page 5, line 10 - line 22 page 10; example 26 claims 1-6	1-32, 56-73
X	CA 2 133 177 C (AMERICAN HOME PROD [US]) 17 August 2004 (2004-08-17)	1-3,5, 9-18, 56-58, 60,64-73
Y	abstract page 4, line 11 - line 16 page 7, line 4 - page 8, line 10 page 9 - page 18; examples 1-5 claims 1-14	1-32, 56-73
X	WO 2006/029074 A2 (PIEDMONT PHARMACEUTICALS LLC [US]; CAMPBELL WILLIAM R [US]) 16 March 2006 (2006-03-16)	33-37, 44, 47-55, 74-79, 84-92
Y	abstract page 15 - page 16; example 6 claims 1-14	33-55, 74-115
X	WO 2006/102768 A1 (ALPHARX INC [CA]; SCHWARZ JOSEPH [CA]; WEISSPAPIR MICHAEL [CA]) 5 October 2006 (2006-10-05)	33-36, 40,44, 48-55, 74-77, 79,84-92
Y	abstract page 8, line 1 - line 10 page 16; example 2; table 1 page 18; examples 5-6,8-10; table 3 claims 1-8	33-55, 74-115
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2009/051593

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PONS M ET AL: "ENROFLOXACIN LOADED LIPOSOMES OBTAINED BY HIGH SPEED DISPERSION METHOD" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN, TOKYO, JP, vol. 43, no. 6, 1 June 1995 (1995-06-01), pages 983-987, XP000515136 ISSN: 0009-2363	33-38, 44, 46-54, 74-79, 81,84-91
Y	abstract page 983, left-hand column, line 1 - line 6 page 986, left-hand column, line 49 - line 51	33-55, 74-115
X	WO 03/092621 A2 (FERNDAL LAB INC [US]; PATEL PRAVIN M [US]) 13 November 2003 (2003-11-13)	33-36, 44, 47-51, 53-55, 74-77, 79, 84-88, 90-91
Y	abstract page 4, line 18 - line 24 page 10; table 2 claims 1,3,7-10	33-55, 74-115
X	EP 0 257 454 A1 (MORISHITA PHARMA [JP]) 2 March 1988 (1988-03-02)	19-20, 22,25-32
Y	abstract page 8, line 11 - line 17 page 11; example 7 experiment 1; page 12	1-32, 56-73
Y	US 2004/105881 A1 (CEVC GREGOR [DE] ET AL) 3 June 2004 (2004-06-03) abstract paragraphs [0002], [0015] - [0020], [0142], [0166], [0175] page 19 - page 22; examples 1-129 claims 1,54	1-115
Y	US 6 165 500 A (CEVC GREGOR [DE]) 26 December 2000 (2000-12-26) abstract column 21, line 33 - column 22, line 22 column 24, line 48 - line 58 column 30, line 53 - line 58 column 56; examples 40-49 column 57; examples 50-61 column 59; examples 108-119 column 68; examples 175-215 column 69; examples 216-235 claims 1-35	1-115
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2009/051593

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	celticpharma: "CELTIC PHARMA ANNOUNCES INITIATION OF PHASE II CLINICAL TRIAL FOR TDT-067, A TREATMENT FOR ONYCHOMYCOSIS" celticpharma 15 October 2007 (2007-10-15), XP002562906 Retrieved from the Internet: URL: http://www.celticpharma.com/news/pr/lease_101507.pdf [retrieved on 2010-01-13] the whole document	1-115
A	US 2003/235541 A1 (MAIBACH HOWARD I [US] ET AL) 25 December 2003 (2003-12-25) paragraphs [0001], [0003], [0028] claims 1-94	1-115
A	GUPTA A K ET AL: "Antifungal agents: An overview. Part II" JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF DERMATOLOGY, C.V. MOSBY, ST. LOUIS, MO, US, vol. 30, no. 6, 1 June 1994 (1994-06-01), pages 911-933, XP025849020 ISSN: 0190-9622 [retrieved on 1994-06-01] the whole document	1-115
A	ELEWSKI BONI E: "Onychomycosis: Pathogenesis, diagnosis, and management" CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS, vol. 11, no. 3, July 1998 (1998-07), pages 415-429, XP002562907 ISSN: 0893-8512 the whole document	1-115
A	CARTER E L: "Antibiotics in cutaneous medicine: an update" SEMINARS IN CUTANEOUS MEDICINE AND SURGERY, W.B. SAUNDERS, PHILADELPHIA, US, vol. 22, no. 3, 1 September 2003 (2003-09-01), pages 196-211, XP004666259 ISSN: 1085-5629 the whole document	1-115
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2009/051593

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FEINGOLD D S ET AL: "Antibacterial therapy" JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF DERMATOLOGY, C.V. MOSBY, ST. LOUIS, MO, US, vol. 14, no. 4, 1 April 1986 (1986-04-01), pages 535-548, XP025596722 ISSN: 0190-9622 [retrieved on 1986-04-01] the whole document	1-115
A	HEATHER BENSON: "Transfersomes for transdermal drug delivery" EXPERT OPINION ON DRUG DELIVERY, ASHLEY PUBLICATIONS, GB, vol. 3, no. 6, 1 November 2006 (2006-11-01), pages 727-737, XP009127795 ISSN: 1742-5247 the whole document	1-115
A	RAI KAVITA ET AL: "Transfersomes: self-optimizing carriers for bioactives" PDA JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCE AND TECHNOLOGY, BETHESDA, MD, US, vol. 62, no. 5, 1 September 2008 (2008-09-01), pages 362-379, XP009127790 ISSN: 1079-7440 the whole document	1-115

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2009/051593

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
CN 101273971	A	01-10-2008	NONE
WO 9961001	A1	02-12-1999	AT 259220 T 15-02-2004
		AU 764001 B2 07-08-2003	
		AU 4217599 A 13-12-1999	
		CA 2333648 A1 02-12-1999	
		CN 1311666 A 05-09-2001	
		DE 69914742 D1 18-03-2004	
		DE 69914742 T2 25-11-2004	
		DK 1079808 T3 07-06-2004	
		EP 1079808 A1 07-03-2001	
		ES 2216517 T3 16-10-2004	
		HK 1039458 A1 01-09-2006	
		JP 2002516267 T 04-06-2002	
		SE 0004312 A 18-01-2001	
WO 2006042059	A1	20-04-2006	AU 2005294216 A1 20-04-2006
			BR PI0512583 A 25-03-2008
			CA 2567575 A1 20-04-2006
			EP 1796632 A1 20-06-2007
			JP 2008515911 T 15-05-2008
			KR 20070072482 A 04-07-2007
			US 2006110342 A1 25-05-2006
EP 0649660	A2	26-04-1995	CA 2134293 A1 27-04-1995
			DE 4336434 A1 27-04-1995
			JP 7187995 A 25-07-1995
CA 2133177	C	17-08-2004	BR 9403948 A 13-06-1995
			CA 2133177 A1 31-03-1995
			CN 1108931 A 27-09-1995
			IL 111007 A 15-06-1998
			JP 3807753 B2 09-08-2006
			JP 7196519 A 01-08-1995
			TW 420607 B 01-02-2001
WO 2006029074	A2	16-03-2006	AU 2005282571 A1 16-03-2006
			BR PI0514898 A 24-06-2008
			CA 2579805 A1 16-03-2006
			EP 1784164 A2 16-05-2007
			JP 2008512383 T 24-04-2008
			US 2008124385 A1 29-05-2008
WO 2006102768	A1	05-10-2006	US 2006222716 A1 05-10-2006
WO 03092621	A2	13-11-2003	AU 2003232044 A1 17-11-2003
WO 03092621	A2		US 2009148511 A1 11-06-2009
			US 2003215493 A1 20-11-2003
EP 0257454	A1	02-03-1988	JP 63048214 A 29-02-1988
US 2004105881	A1	03-06-2004	US 2009155235 A1 18-06-2009
			US 2007031483 A1 08-02-2007
US 6165500	A	26-12-2000	JP 3765579 B2 12-04-2006
			JP 2006052226 A 23-02-2006

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2009/051593

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2003235541 A1	25-12-2003	AU 2003247617 A1	06-01-2004
		EP 1558228 A1	03-08-2005
		WO 2004000291 A1	31-12-2003

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2009/051593

International filing date (day/month/year)
23.07.2009

Priority date (day/month/year)
05.02.2009

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K9/107 A61K31/137 A61K47/24 A61K47/44 A61P31/10 A61P31/04 A61P33/00

Applicant
TDT, LTD.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
☐ Box No. II Priority
☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
☐ Box No. IV Lack of unity of invention
☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
☐ Box No. VI Certain documents cited
☒ Box No. VII Certain defects in the international application
☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Garabatos-Perera, J
Telephone No. +49 89 2399-5872



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2009/051593

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2009/051593

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>7-8, 21, 23-24, 39, 41-43, 45, 62-63, 80, 82-83, 93-115</u>
	No: Claims	<u>1-6, 9-20, 22, 25-38, 40, 44, 46-61, 64-79, 81, 84-92</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-115</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-115</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

The present application relates to the use of antimicrobial formulations to reduce the proliferation or viability of a microbial agent (e.g. fungi, bacteria, mycoplasma).

1 Reference is made to the following documents; the numbering will be adhered to in the rest of the procedure:

- D1 CN 101 273 971 A (SHAOXING UNIVERSITY [CN]) 1 October 2008 (2008-10-01)
- D2 WO 99/61001 A1 (RTP PHARMA INC [US]) 2 December 1999 (1999-12-02)
- D3 WO 2006/042059 A1 (MEDIQUEST THERAPEUTICS INC [US]; DECHOW FREDERICK J [US]) 20 April 2006 (2006-04-20)
- D4 EP 0 649 660 A2 (HOECHST AG [DE]) 26 April 1995 (1995-04-26)
- D5 CA 2 133 177 C (AMERICAN HOME PROD [US]) 17 August 2004 (2004-08-17)
- D6 WO 2006/029074 A2 (PIEDMONT PHARMACEUTICALS LLC [US]; CAMPBELL WILLIAM R [US]) 16 March 2006 (2006-03-16)
- D7 WO 2006/102768 A1 (ALPHARX INC [CA]; SCHWARZ JOSEPH [CA]; WEISSPAPIR MICHAEL [CA]) 5 October 2006 (2006-10-05)
- D8 PONS M ET AL: "ENROFLOXACIN LOADED LIPOSOMES OBTAINED BY HIGH SPEED DISPERSION METHOD" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN, TOKYO, JP, vol. 43, no. 6, 1 June 1995 (1995-06-01) , pages 983-987, XP000515136 ISSN: 0009-2363
- D9 WO 03/092621 A2 (FERNDAL LAB INC [US]; PATEL PRAVIN M [US]) 13 November 2003 (2003-11-13)
- D10 EP 0 257 454 A1 (MORISHITA PHARMA [JP]) 2 March 1988 (1988-03-02)
- D11 US 2004/105881 A1 (CEVC GREGOR [DE] ET AL) 3 June 2004 (2004-06-03)

- D12 US 6 165 500 A (CEVC GREGOR [DE]) 26 December 2000 (2000-12-26)
- D13 celticpharma: "CELTIC PHARMA ANNOUNCES INITIATION OF PHASE II CLINICAL TRIAL FOR TDT-067, A TREATMENT FOR ONYCHOMYCOSIS" celticpharma 15 October 2007 (2007-10-15) , Retrieved from the Internet: URL: www.celticpharma.com/news/pr/release_101507.pdf [retrieved on 2010-01-13]
- D14 US 2003/235541 A1 (MAIBACH HOWARD I [US] ET AL) 25 December 2003 (2003-12-25)
- D15 GUPTA A K ET AL: "Antifungal agents: An overview. Part II" JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF DERMATOLOGY, C.V. MOSBY, ST. LOUIS, MO, US, vol. 30, no. 6, 1 June 1994 (1994-06-01) , pages 911-933, XP025849020 ISSN: 0190-9622 [retrieved on 1994-06-01]
- D16 ELEWSKI BONI E: "Onychomycosis: Pathogenesis, diagnosis, and management" CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS, vol. 11, no. 3, July 1998 (1998-07) , pages 415-429, ISSN: 0893-8512
- D17 CARTER E L: "Antibiotics in cutaneous medicine: an update" SEMINARS IN CUTANEOUS MEDICINE AND SURGERY, W.B. SAUNDERS, PHILADELPHIA, US, vol. 22, no. 3, 1 September 2003 (2003-09-01) , pages 196-211, XP004666259 ISSN: 1085-5629
- D18 FEINGOLD D S ET AL: "Antibacterial therapy" JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF DERMATOLOGY, C.V. MOSBY, ST. LOUIS, MO, US, vol. 14, no. 4, 1 April 1986 (1986-04-01) , pages 535-548, XP025596722 ISSN: 0190-9622 [retrieved on 1986-04-01]
- D19 HEATHER BENSON: "Transfersomes for transdermal drug delivery" EXPERT OPINION ON DRUG DELIVERY, ASHLEY PUBLICATIONS, GB, vol. 3, no. 6, 1 November 2006 (2006-11-01) , pages 727-737, XP009127795 ISSN: 1742-5247
- D20 RAI KAVITA ET AL: "Transfersomes: self-optimizing carriers for bioactives" PDA JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCE AND TECHNOLOGY, BETHESDA, MD, US, vol. 62, no. 5, 1 September 2008 (2008-09-01) , pages 362-379, XP009127790 ISSN: 1079-7440

Claims 1 - 10, 12 - 18, 33 - 47, 49 - 65, 67 - 115 relate to a subject-matter which is considered by this Authority to be covered by the provision of Rule 39.1 (iv)/67 (iv) PCT. The patentability of such matter in the regional/national phase may be dependent upon the formulation of the claims.

3 Novelty

The present application does not meet the requirements of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1 - 6, 9 - 20, 22, 25 - 38, 40, 44, 46 - 61, 64 - 79, 81, 84 - 92 is not novel in the sense of Article 33(2) PCT.

- 3.1 Documents D1 - D5 disclose antifungal formulations comprising a phospholipid and a surfactant (see **D1**: abstract; **D2**: abstract; page 7; table II, formulation 2-D: *itraconazole*, 2.4 % *Lipoid E80*, 2.0% *Myrj 52S*; claims 1-13; **D3**: abstract; page 13, lines 10-13; page 20, line 34 - page 21, line 22, examples 11-15: *naftifine/terbinafine/clotriprox*, 9.8 wt. % *lecithin*, 0.4 wt. % *polysorbate 80*; claims 1, 13, 20, 21, 22; **D4**: abstract; page 5, line 10 - line 22; page 10, example 26, *rilopirox*, 0.1875 wt. % *lipoid S75*, 0.0625 wt. % *Cremophor RH40*; claims 1-6; **D5**: abstract; page 4, line 11 - line 16; page 7, line 4 - page 8, line 10; page 9 - page 18, examples 1-5, *rapamycin*, *phosal 50 PG lecithin*, *polysorbate 80*; claims 1-14). The preparations described in D1 - D5 fall therefore under the scope of the antifungal formulations according to present claims 1 - 5, 6, 9 - 18, 56 - 60, 61, 64 - 73; as a consequence the subject-matter of said claims is not novel.
- 3.2 Documents D6 - D9 set forth antibacterial formulations comprising a phospholipid and a non-ionic surfactant (see **D6**: abstract; page 15 - page 16, example 15, *ciprofloxacin*, 1 % *Phospholipon 90H*, 2 % *Span 60*, 1 % *Tween 60*; claims 1-14; **D7**: abstract; page 8, line 1 - line 10; page 16, table 1, example 2, *streptomycin*, 150 mg *lecithin*, 350 mg *cremophor*, page 18, examples 5-6,8-10; table 3; claims 1-8; **D8**: abstract; page 983, left-hand column, line 1 - line 6; page 986, left-hand column, line 49 - line 51; **D9**: abstract; page 4, line 18 - line 24; page 10, table 2, *clindamycin*, 0.75 % *Polysorbate 80NF*, 7.32 % *Phospholipon 80H*; claims 1,3,7-10). The preparations described in D6 - D9 fall therefore under the scope of the antibacterial formulation according to present claims 33-38, 40, 44, 46-55, 74-79, 81, 84-92; as a consequence the subject-matter of said claims is not novel.

3.3 Document D10 describes a method of screening compounds for antimicrobial activity comprising contacting a microbial agent with an effective amount of a compound, wherein said compound is formulated with a lipid and a surfactant (see abstract; page 8, line 11 - line 17; page 11; example 7; page 12). The screen method described in D10 falls within the subject-matter of present claims 19 - 20, 22, 25 - 32; as a consequence the subject-matter of said claims is not novel.

3.4 Documents D11 - D13 relate to pharmaceutical Transfersomes compositions comprising a therapeutical agent (e.g. antifungal, antibacterial) formulated with a lipid (e.g. phospholipid) and a surfactant (see **D11**: abstract; paragraphs [0002], [0015] - [0020], [0142], [0166], [0175]; page 19 - page 22, examples 1-129; claims 1,54; **D12**: abstract; column 21, line 33 - column 22, line 22; column 24, line 48 - line 58; column 30, line 53 - line 58; column 56, examples 40 - 49; column 57, examples 50-61; column 59, examples 108-119; column 68, examples 175-215; column 69, examples 216-235; claims 1 - 35; **D13**: whole document). The antifungal/antibacterial formulations described in the present application are not specifically disclosed in D11 - D13; as a consequence the presently claimed subject-matter is novel over said documents.

It is particularly noted that the presently claimed antifungal/antibacterial formulations are a novel selection from D11 - D12 because they are generally but not specifically disclosed therein.

3.5 Documents D14 - D18 are directed to the use of antifungal/ antibacterial agents in the treatment of microbial infections (see **D14**: whole document; **D15**: whole document; **D16**: whole document; **D17**: whole document; **D18**: whole document). The antifungal/antibacterial formulations described in the present application are not specifically disclosed in D14 - D18; as a consequence the presently claimed subject-matter is novel over said documents.

3.6 Documents D19 - D20 describe the use of Transfersomes for transdermal drug delivery (see **D19**: whole document; **D20**: whole document). The antifungal/ antibacterial formulations described in the present application are not specifically disclosed in D19 - D20; as a consequence the presently claimed subject-matter is novel over said documents.

4 Inventive Step

In as far as the claimed subject-matter is new over the prior art, the following observations to the requirement of inventive step apply.

- 4.1 In the same technical field as the present application documents D1 and D6 are regarded to represent the closest prior art to the claimed subject-matter. These documents refer to the use of antifungal/antibiotic formulations comprising a phospholipid and a surfactant in the treatment of microbial infection see **D1**: abstract; **D6**: abstract; page 15 - page 16, example 15; claims 1-14).

The subject-matter of present claims 1 - 115 differs therefrom in that antifungal/antibiotic formulations not specifically disclosed in D1 or D6 are used.

- 4.2 The applicant's attention is drawn to the fact that the use of the presently defined antifungal/antibacterial agents in the treatment of microbial infections is already known in the prior art (see D14 - D18). Accordingly, the problem to be solved by the present application is the mere provision of alternative antimicrobial formulations.

- 4.3 Documents D1 - D13 already indicate in a general manner that formulations as the ones described in the present application are suitable for use in therapy (see **D1**: abstract; **D2**: abstract; page 7; table II, formulation 2-D; claims 1-13; **D3**: abstract; page 13, lines 10-13; page 20, line 34 - page 21, line 22; claims 1, 13, 20, 21, 22; **D4**: abstract; page 5, line 10 - line 22; page 10, example 26; claims 1-6; **D5**: abstract; page 4, line 11 - line 16; page 7, line 4 - page 8, line 10; page 9 - page 18, examples 1-5; claims 1-14; **D6**: abstract; page 15 - page 16, example 15; claims 1-14; **D7**: abstract; page 8, line 1 - line 10; page 16, table 1, example 2; page 18, examples 5-6, 8-10; table 3; claims 1-8; **D8**: abstract; page 983, left-hand column, line 1 - line 6; page 986, left-hand column, line 49 - line 51; **D9**: abstract; page 4, line 18 - line 24; page 10, table 2; claims 1, 3, 7-10; **D10**: abstract; page 8, line 11 - line 17; page 11; example 7; page 12; **D11**: abstract; paragraphs [0002], [0015] - [0020], [0142], [0166], [0175]; page 19 - page 22, examples 1-129; claims 1, 54; **D12**: abstract; column 21, line 33 - column 22, line 22; column 24, line 48 - line 58; column 30, line 53 - line 58; column 56, examples 40 - 49; column 57, examples 50-61; column 59, examples 108-119; column 68, examples 175-215; column 69, examples 216-235; claims 1 - 35; **D13**: whole document). The skilled person would therefore regard it routine procedure to select other formulations covered by the teachings of D1 - D13 to solve the present problem and would arrive to the subject-matter of the present application without exercising any inventive skill; as a consequence the presently claimed subject-matter is not inventive.

It is noted that the subject-matter of the present application consists merely in

the selection from a range of antifungal/antibacterial formulations described in D1 - D13. Such selection can only be regarded as inventive if the presently selected compounds present unexpected effects or properties in relation to the rest of the range (T 0181/82, T 0197/86, C-IV Annex 3.1 (iv)). However, no such effects or properties are indicated in the application.

- 4.4 In as far as the applicant could nevertheless convincingly argue that certain specific subject-matter would not be an obvious solution to the present problem, it is observed that such problem should be credibly solved.

It is noted that at present the application merely proposes the use of antibacterial/antifungal formulations comprising a phospholipid and a surfactant in the treatment of fungal/bacterial infections; however, no evidence is given to support said therapeutical use. In this context, the applicant's attention is drawn to the fact that the examples in the present application (see pages 62 - 69, examples 1 - 2) do not seem to specifically define the terbinafine, fluconazole and voriconazole formulations to be used.

Accordingly, without experimental support, the pharmaceutical compositions described in the present application are considered to be an obvious solution to the present problem.

5. Industrial Applicability

The present claims 1 -115 relates to the use of antimicrobial formulations to reduce the proliferation or viability of a microbial agent (e.g. fungi, bacteria, mycoplasma). The subject-matter of these claims is therefore considered to be industrially applicable.

Re Item VII

Certain defects in the international application

- 1 The description is not in conformity with the claims as part of the description is dedicated to subject-matter not claimed.
- 2 Claims 1, 56 and 94 contain references to the description ("listed in Table 1"). According to Rule 6.2(a) PCT, claims should not contain such reference except where absolutely necessary, which is not the case here.

- 3 To meet the requirements of Rule 5.1 (a)(ii) PCT, documents D1 - D20 should be identified in the description and the relevant background art disclosed therein should be briefly discussed.
- 4 Superfluous expressions like "incorporated by reference", "without limiting" should be deleted (Rule 9.1(iv) PCT).

Re Item VIII

Certain observations on the international application

The present application does not meet the requirements of Article 6 PCT, because the present claims are not clear.

- 1 The terms "flucanazole" and "cemophor" employed in the present claims are not recognised in international practice, contrary to the requirements of Rule 10.1(d) PCT.
- 2 The term "about" used in a range (see claims 13 - 15, 27 - 29, 50 - 52, 68 - 70, 87 - 89, 106 - 109) is vague, unclear and leaves the reader in doubt as to the meaning of the technical feature to which it refers, thereby rendering the definition of the subject-matter of said claims unclear.
- 3 Claims 1, 19, 56 define the compounds to be used merely by functional definitions "wherein said antifungal agent is absorbed by the phospholipid membranes of the Spitzenkorper or Polarisome regions of the hypha of said mycotic agent". Such definition is considered not to meet the requirements of clarity as it is not evident what compounds may be comprised. In particular this functional definition without any guidance as to what structures is intended would leave the person skilled in the art with the undue burden of testing whether any compound might be a suitable for presently claimed purpose.
- 4 Medical use claims 56 - 92 are not acceptable under Article 6 PCT. The therapeutic application is functionally defined by a mechanism of action (i.e. inhibiting the sporulation), which does not allow any practical application in the form of a defined, real treatment of a pathological condition (disease), see Guidelines C - IV, 4.8, G 1/83 and T 0241/95, OJ 2/2001, 103. Namely, the aforementioned functional definition does not allow to unambiguously define the scope of the claimed subject-matter as it is not evident which disorders may

1

49

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2009/051593

be comprised. In particular, such definition without any guidance as to what disorders are intended would leave the skilled person with the undue burden of determining whether any condition might fall within the claimed subject-matter.



No. 11-099579- -00000-0000

Fecha: 2011-08-05 17:19:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 144

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐