

A✓



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

05-107315

54. TÍTULO

REVESTIMIENTO ANTI-FUNGICO PARA UÑAS Y METODO DE USO.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 1/04

71. SOLICITANTE

NEXMED HOLDINGS, INC.

DOMICILIO

ROBBINSVILLE, NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE.

22. BOGOTÁ, D. C.,

OCTubre. 21-2005

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I ☐ Capítulo II

2
SOLICITANTE
(71)

Nombre: **NEXMED HOLDINGS, INC.**
Dirección: 350 Corporate Boulevard,
Robbinsville, New Jersey, 08891, Estados
Unidos de América
Nacionalidad o Domicilio: Robbinsville, New
Jersey, Estados Unidos de América.
Lugar de Constitución: New Jersey, Estados
Unidos de América
Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Número

3
REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**
Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)
Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889
E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Número 39.779.452T.P 68228

4
INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **VER ANEXOS**
Dirección:
Nacionalidad o domicilio:

5 **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/008618 Fecha 22 de marzo de 2004
Publicación Internacional No. WO 2004/084826 A3 Fecha 07 de octubre de 2004

6 **TÍTULO (54)** REVESTIMIENTO ANTI-FÚNGICO PARA UÑAS Y MÉTODO DE USO.

7 **Clasificación Internacional (51)** A61K 7/04; A61K31/135; A61P31/10.

8 **Prioridad**

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen
Estados Unidos
de América

(32) Fecha
21 de marzo de 2003

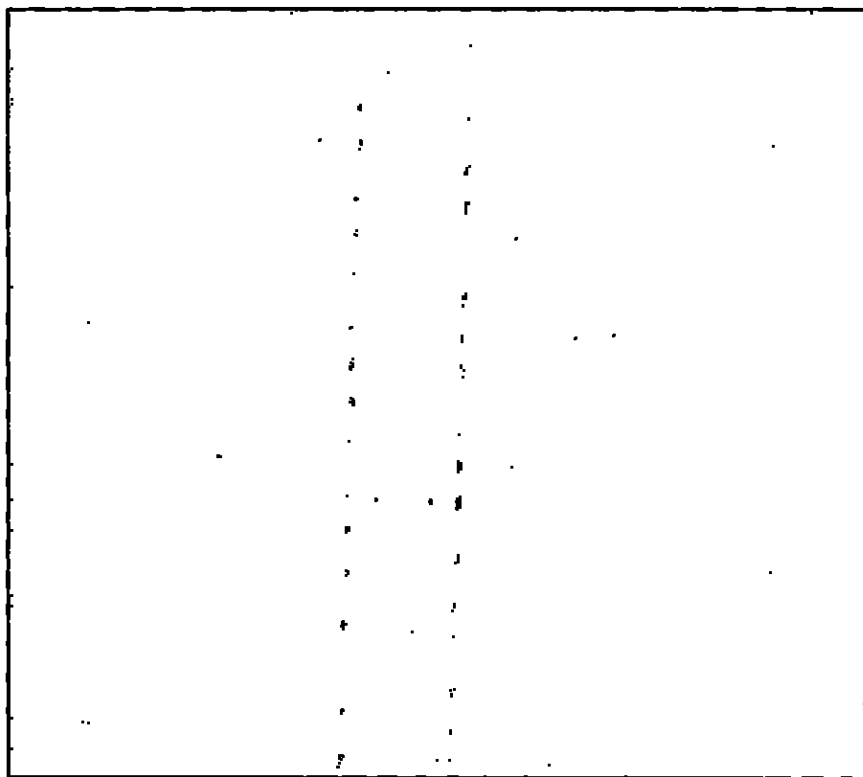
(31) Número de Solicitud
60/456.684

9 **C mprobante de pag** No. 05 - 76.560

Fecha 4 de octubre de 2005

- ☒ 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 de 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

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: 

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05107315 00000000 Folios: 110
Fecha (AMD): 2005-10-21 16:03:25
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2920 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 500176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 76.560
FECHA : OCTUBRE 4 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	43142218	04/10/2005	4,612.000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443.000.00
	TOTAL :	\$ 443.000.00

SOL: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS

INVENTORES

- 1.) **KEPKA, Stanley, W.**
(186 Wertsville Road, Ringoes, New Jersey 08551, Estados Unidos de América);
- 2.) **MO, Y., Joseph**
(One Belleview Terrace, Princeton, New Jersey 08540, Estados Unidos de América);
- 3.) **WANG, Hang-Yong**
(18 High Street, East Brunswick, New Jersey 08816, Estados Unidos de América);
- 4.) **LU, Mingqi**
(12 Fountayne Lane, Lawrenceville, New Jersey 08648, Estados Unidos de América);
- 5.) **PFISTER, William, R.**
(16 Saxony Lane, Robbinsville, New Jersey 08691, Estados Unidos de América).

4

Solicito expresamente a nombre de la sociedad **NEXMED HOLDINGS, INC.**, sociedad constituida de conformidad con las leyes del Estado de New Jersey, Estados Unidos de América, domiciliada en 350 Corporate Boulevard, Robbinsville, New Jersey 08691, Estados Unidos de América, el otorgamiento de Patente para la invención titulada " **REVESTIMIENTO ANTI-FÚNGICO PARA UÑAS Y MÉTODO DE USO**".

Clase: A61K 7/04


JIMENA ESCOBAR URIBE

C.C. 39.779.452 de Usaquen

T.P. 68.228

EUA/ml.

RESUMEN

Se describe una composición de revestimiento anti-fúngico para uñas de doble acción y método de uso para mejorar ó prevenir la infección fúngica de las uñas, y onicomycosis, en particular. Se describen las modalidades de la composición en la forma de un tipo de un revestimiento y de un tipo de dos revestimientos adecuados para regímenes fungicidas diarios. Una composición de revestimiento anti-fúngico para uñas comprende una cantidad fungicida efectiva de agente anti-fúngico, una cantidad de un 5 aumentador de permeación, substancialmente no volátil, que aumenta la permeación, una cantidad de un polímero hidrofílico que forma una película, y un vehículo volátil farmacéuticamente aceptable. La composición proporciona un revestimiento fungicida substancialmente soluble en agua al poner en contacto con una uña infectada ó 10 susceptible a infección fungicida.

15

REVESTIMIENTO ANTI-FÚNGICO PARA UÑAS Y MÉTODO DE USO

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUD RELACIONADA

Esta solicitud reclama la prioridad de la Solicitud
5 Provisional de EE.UU. para la Patente No. de Serie 60/456,684,
presentada el 21 de Marzo del 2003, la cual se incorpora en la
presente para referencia.

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

10 Esta invención se refiere a composiciones anti-fúngicas
tópicas útiles para mejorar ó prevenir onicomycosis de las uñas de los
dedos de los pies ó las uñas de los dedos de las manos, así como piel
adyacente. Más particularmente, la invención se refiere a una
composición de revestimiento anti-fúngico para uñas de doble acción
15 y el método para aplicar la composición anti-fúngica a una uña
infectada ó susceptible a infección fungicida y/ó piel adyacente.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las infecciones fúngicas superficiales de piel, cabello,
20 uñas, ó membranas mucosas, son aún muy comunes entre todas las
poblaciones. En particular, la onicomycosis es una infección fúngica
de las uñas. La onicomycosis es frecuente, afectando hasta
aproximadamente 15% de las personas entre las edades de 40 a 60
años. Algunos cálculos sugieren que la onicomycosis afecta
25 aproximadamente 6 a aproximadamente 13% de la población

Norteamericana, con un estimado de 4.9 a 12.3 millones de personas afectadas en los Estados Unidos. En las poblaciones Europeas, el predominio global estimado de onicomycosis está en la escala de aproximadamente 3 a aproximadamente 10%.

5 El suministro de los agentes anti-fúngicos a través de la uña dentro de la base de uña y piel circundante ha sido mínimamente efectivo para el tratamiento de onicomycosis (infecciones de las uñas de los dedos de las manos, las uñas de los dedos de los pies, y piel circundante adyacente cercana) en la forma de esmaltes de uñas,
10 principalmente porque los polímeros insolubles en agua que forman una película utilizados limitan la difusión del medicamento de la película seca dentro de la uña y piel, y porque las composiciones de esmalte de uñas previas no contienen el equilibrio óptimo de incremento de permeación para suministrar el medicamento tanto en
15 la uña como en la piel circundante en una cantidad suficiente para actividad anti-fúngica óptima.

La infección fúngica de las uñas, comúnmente referida como onicomycosis, frecuentemente se provoca más por dermatofitos, pero también se puede provocar por mohos y *Candida sp.* La
20 onicomycosis está presente de manera predominante más bien en las uñas de los dedos de los pies que en las uñas de los dedos de las manos, en varones, y en la gente mayor. La onicomycosis comúnmente se provoca más por *Trichophyton rubrum (T.rubrum)*, *Trichophyton mentagrophytes (T.mentagrophytes)*, y *Epidermophyton*
25 *floccusum (E.floccusum)*. La onicomycosis que no se debe a

dermatofitos normalmente se provoca por especies de *Candida*, tales como *Candida albicans*, y es más probable que provoque enfermedad de uña invasora en las uñas de los dedos de las manos que en las uñas de los dedos de los pies de individuos inmunocompetentes.

5 La onicomycosis tiene importancia médica particularmente en individuos que tienen ciertas enfermedades, tales como diabetes y otras en donde el individuo está inmunocomprometido. También la onicomycosis puede tener un efecto indeseable sustancial en las actividades de la vida diaria, tales como la ambulación, y la remisión
10 espontánea es poco frecuente. Los tratamientos actuales de onicomycosis incluyen administración oral de agente anti-fúngicos, tales como itraconazol (distribuido bajo la marca comercial, SPORONOX®, por Ortho Biotech Products L.P.), y terbinafina (distribuida bajo la marca comercial, LAMISIL®, por Novartis
15 Pharmaceuticals Corporation). Aunque el itraconazol y el clorhidrato de terbinafina ofrecen niveles de curación importantes, los regímenes de tratamiento más cortos y los niveles más bajos de casos contrarios comparados con los imidazoles (por ejemplo, ketoconazol), pueden ocurrir interacciones de medicamento clínicamente importantes y el
20 periodo terapéutico requiere al menos algunos meses. Por eso, hay un deseo y necesidad actual de un manejo no oral de la onicomycosis.

 Se ha hecho un intento empleando el agente anti-fúngico, ciclopirox comercialmente distribuido bajo la marca comercial PENLAC™ Nail Lacquer por Dermik Laboratories, Inc), como una
25 solución tópica al 8% que contiene un polímero que forma una

película, insoluble en agua, y se describe en la Patente de EE.UU. No. 4,957,730 para Bohn, *et al.* Otras composiciones de esmalte de uñas anti-fúngicas que utilizan un polímero que forma una película insoluble en agua se describe en la Patente de EE.UU. No. 6,495,124 por Samour. Aún otra formulación de esmalte de uñas contiene amorolfina al 5%, un derivado de morfolina, y se fabrica por Laboratorios Roche bajo la marca comercial LOCERYL™. Sin embargo, los polímeros que forman una película insolubles en agua, tales como los utilizados en las composiciones de esmalte de uñas convencionales son soluciones de secado rápido (menos de un minuto) de polímeros insolubles en agua y, si se frotan en la zona de piel que rodea la uña, tienden a irritar la zona de piel. De manera adicional, tales polímeros que forman una película, de secado rápido, insolubles en agua, tradicionales producen composiciones de esmalte de uñas de viscosidad alta y limitan así la movilidad y tiempo para el intercambio activo del agente anti-fúngico entre la película y la lámina de uña resultando en pérdida de eficacia de tratamiento. En algunos casos, los esmaltes de uñas son convenientes solamente para tratamiento de onicomycosis poco severa sin implicación de matriz de uña, y aún se requiere tratamiento sistémico para onicomycosis aguda que implica la base de uña.

Un intento que emplea derivados de azol en concentración al 0.5-1% aplicada de una composición que contiene componentes grasos insolubles en agua, solubilizadores y copolímeros de vinilacetato ó polivinilpirrolidona, solubles en agua, de

H
D

secado rápido y terpolímeros de los mismos, se describe la Patente Canadiense No. 1,175,355 y la Patente Europea No. 055,397.

Las presentes composiciones tópicas de revestimiento anti-fúngico para uñas de doble acción y métodos proporcionan un
5 reglmen fungicida conveniente para el tratamiento de onicomycosis de agudezas variables en mamíferos en necesidad de tal tratamiento.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Se describe una composición de revestimiento anti-
10 fúngico para uñas de doble acción que contiene un agente anti-fúngico para mejorar ó prevenir infecciones fúngicas de uñas y piel circundante, y onicomycosis en particular. La presente composición suministra el ingrediente activo tanto a través de la lámina de uña así como a través del tejido de piel circundante. También se describen
15 métodos para aplicar de manera tópica la composición de revestimiento anti-fúngico para uñas de doble acción a una uña infectada ó susceptible a infección fungicida. La biodisponibilidad del agente anti-fúngico se optimiza a través de la práctica de la presente invención.

20 Las composiciones de revestimiento anti-fúngico para uñas se pueden formular como composiciones de tipo "de un revestimiento" y tipo "de dos revestimientos".

Una composición de revestimiento anti-fúngico para uñas de tipo "de un revestimiento" preferida consta de:

25 una cantidad fungicida efectiva de un agente anti-fúngico;

XZ
11

una cantidad aumentadora de permeación de un
aumentador de permeación, sustancialmente no volátil seleccionado
del grupo que consiste de un alquilamino sustituido N,N-di(C₁-C₈),
éster carboxílico (C₂-C₁₈) de alquil (C₄-C₁₈) ó sal de adición de ácido
5 farmacéuticamente aceptable de los mismos, un alcohol
farmacéuticamente aceptable, y mezclas de los mismos;

una cantidad que forma una película de un polímero
hidrofílico; y

un vehículo orgánico volátil, farmacéuticamente
10 aceptable.

En una composición de revestimiento anti-fúngico para
uñas de doble acción, de tipo de un revestimiento, el vehículo
orgánico de preferencia ayuda a distribuir el medicamento, es decir, el
agente anti-fúngico, sustancial y uniformemente en contacto de la
15 composición de revestimiento para uñas con una uña infectada ó
susceptible a infección fungicida ó piel adyacente y se volatiliza, en
casi uno a cinco minutos después de la aplicación para proporcionar
un revestimiento de película fungicida, sustancialmente soluble en
agua sobre la uña y tejido de piel adyacente que contiene el
20 medicamento y uno ó más aumentadores de permeación
sustancialmente no volátiles para la mejora progresiva ó prevención
de infección fúngica.

Otra composición de revestimiento anti-fúngico para uñas
de doble acción preferida es una composición de un tipo de dos
25 revestimientos que consta de:

una primera composición de revestimiento anti-fúngico para uñas para proporcionar un primer revestimiento anti-fúngico, que consta de una cantidad fungicida efectiva de agente anti-fúngico disperso en un vehículo orgánico volátil, farmacéuticamente
5 aceptable;

una segunda composición de revestimiento anti-fúngico para uñas para proporcionar un revestimiento de película anti-fúngico, que consta de una cantidad que forma una película de polímero hidrofílico, una cantidad fungicida efectiva de agente anti-fúngico, y
10 una vehículo orgánico volátil, farmacéuticamente aceptable, y

en donde cada una de la primera y segunda composición de revestimiento anti-fúngico para uñas de manera opcional incluye un aumentador de permeación sustancialmente no volátil.

En una composición de doble acción, de un tipo de dos
15 revestimientos, el agente anti-fúngico rápidamente se libera de la primera composición de revestimiento anti-fúngico para uñas a una uña infectada ó susceptible a infección fungicida al ponerse en contacto con la misma para proporcionar un primer revestimiento fungicida. La segunda composición de revestimiento anti-fúngico para
20 uñas proporciona un revestimiento de película fungicida encima de la uña con el primer revestimiento fungicida anteriormente mencionado al poner en contacto posterior con el mismo. El revestimiento de película fungicida proporciona un depósito para el agente anti-fúngico adicional el cual se puede liberar durante un periodo de tiempo
25 prolongado y proporciona una barrera de uña protectora para

mantener la liberación ininterrumpida del agente anti-fúngico del primer revestimiento a la uña para mejorar la biodisponibilidad tópica del agente anti-fúngico, y disminuir la accesibilidad adicional de esporas fúngicas del ambiente hacia la uña infectada.

5 El agente anti-fúngico de preferencia se selecciona del grupo que consiste de anti-fúngicos de azol y alilamina. La terbinafina antimicótica de alilamina, normalmente como clorhidrato de terbinafina, se prefiere de manera particular. Los anti-fúngicos de azol incluyen azoles, imidazoles, así como triazoles.

10 El polímero hidrofílico puede ser un polímero que forma una película que consta de una unidad de monómero de vinilpirrolidona, incluyendo homopolímeros (tales como, polivinilpirrolidona), copolímeros, y complejos del mismo, una goma, una resina, ó lo similar. De preferencia, el polímero hidrofílico, es
15 polivinilpirrolidona (PVP).

El vehículo orgánico volátil de preferencia es un alcohol alifático farmacéuticamente aceptable que tiene 2 a aproximadamente 5 átomos de carbono, y más preferentemente es etanol.

Los aumentadores de permeación sustancialmente no
20 volátiles, particularmente preferidos son isopropionato dodecil-2-(N,N-dimetilamino) (DDAIP), alcohol bencílico y combinaciones de los mismos.

Las composiciones de revestimiento anti-fúngico para uñas de doble acción de esta invención pueden incluir uno ó más
25 aumentadores de permeación en una cantidad efectiva para lograr una

concentración anti-fúngica del medicamento anti-fúngico en la uña y piel circundante, así como una anti-infeccioso auxiliar, tal como un agente antibacteriano, un agente antiséptico, y lo similar, para aumentar la eficacia del tratamiento.

5 La infección fúngica de uña del dedo del pie ó uña del dedo de la mano se puede mejorar ó prevenir por regímenes fungicidas en los cuales las composiciones tópicas de revestimiento anti-fúngico para uñas de doble acción descritas se aplican en la forma de ya sea un tipo de un revestimiento ó un tipo de dos
10 revestimientos por los métodos descritos en la presente. Los métodos de esta invención de preferencia se llevan a cabo al menos una vez al día mientras sea necesario para mejorar ó prevenir infección fúngica.

 La práctica de esta invención utilizando las composiciones de revestimiento anti-fúngico para uñas de doble
15 acción se desea para aumentar la biodisponibilidad tópica de un medicamento anti-fúngico, particularmente en el tratamiento de onicomycosis de las uñas de los dedos de los pies ó las uñas de los dedos de las manos. De manera benéfica, la composición de revestimiento anti-fúngico para uñas de doble acción puede acortar el
20 periodo terapéutico total, evitar ó eliminar casos sistémicos contrarios normalmente asociados con terapias orales, y mejorar la eficacia clínica.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

En los dibujos,

25 La FIGURA 1 es una representación gráfica de absorción

de terbinafina a través de cortes de uña humana de un individuo
seleccionado expresada como la concentración de terbinafina que
permanece en una solución de fuente de terbinafina como una función
de tiempo, en donde la Solución A tuvo 10 por ciento en peso de
5 clorhidrato de terbinafina en etanol anhidro, la Solución B tuvo 10 por
ciento en peso de clorhidrato de terbinafina en etanol anhidro más 10
por ciento en peso de polivinilpirrolidona (K-30), la Solución C tuvo 10
por ciento en peso de clorhidrato de terbinafina en etanol anhidro más
0.5 por ciento en peso de DDAIP•HCl, y la Solución D tuvo 10 por
10 ciento en peso de clorhidrato de terbinafina en etanol anhidro más 1
por ciento en peso de DDAIP•HCl;

La FIGURA 2 es una representación gráfica de liberación
de terbinafina de los cortes de uña humana del individuo seleccionado
de la FIGURA 1 expresada como una cantidad calculada de
15 clorhidrato de terbinafina que permanece en los cortes de uña como
una función de tiempo, en donde la Muestra A se trató previamente
con la Solución A, la Muestra B se trató previamente con la Solución
B, la Muestra C se trató previamente con la Solución C, y la Muestra
D se trató previamente con la Solución D;

20 La FIGURA 3 es una representación gráfica de la cantidad
calculada de clorhidrato de terbinafina retenida en cortes de uña
humana como una función de concentración de DDAIP•HCl en una
solución de clorhidrato de terbinafina en etanol anhidro; y

La FIGURA 4 es una representación gráfica de
25 permeación de clorhidrato de terbinafina en cortes de uña humana

como una función de tiempo de un 10 por ciento en peso de solución de clorhidrato de terbinafina en etanol anhidro y de un 10 por ciento en peso de solución de clorhidrato de terbinafina en etanol anhidro y también conteniendo 0,5 por ciento en peso de DDAIP•HCl.

5

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS MODALIDADES PREFERIDAS

El término "doble acción" como se aplica a las composiciones de revestimiento anti-fúngico para uñas de esta invención significa que la composición de revestimiento para uñas
10 proporciona un revestimiento de película fungicida, soluble en agua que contiene el medicamento anti-fúngico en la uña y tejido de piel adyacente, y un aumentador de permeación sustancialmente no volátil que estimula la permeación de medicamento anti-fúngico dentro de la uña así como tejido de piel circundante.

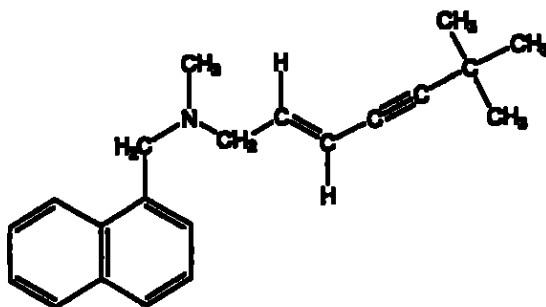
15 No hay limitación particular sobre los agente anti-fúngicos útiles para las composiciones de revestimiento anti-fúngico para uñas de doble acción de esta invención, mientras el agente anti-fúngico sea efectivo contra hongos conocidos por provocar infecciones de las uñas de los dedos de los pies ó uñas de los dedos de las manos, así
20 como piel circundante, y onicomycosis, en particular. Una lista de agente anti-fúngicos, sin limitación a los mismos, se puede encontrar, por ejemplo en la Decimotercera Edición de *The Merck Index (2001)* bajo los títulos "Antifungal (Antibiotic)" y "Antifungal (Synthetic)" en la Categoría Terapéutica y la sección de Índice de Actividad Biológica
25 incorporada en la presente por referencia.

Los agente anti-fúngicos convenientes incluyen, por ejemplo alilaminas, tales como terbinafina, naftifina y butenafina; y azoles, tales como imidazoles y triazoles, y lo similar. Los imidazoles incluyen ketoconazol, bifonazol, butoconazol, clordantoin, clormidazol, cloconazol, clotrimazol, econazol, enilconazol, fenticonazol, flutrimazol, isoconazol, lanoconazol, miconazol, neticonazol, omoconazol, nitrato de oxiconazol, sertaconazol, sulconazol, y tioconazol. Los triazoles incluyen fluconazol, itraconazol, posaconazol, saperconazol, terconazol y voriconazol. Particularmente preferida es la alilamina, terbinafina; el imidazol, ketoconazol; y los triazoles fluconazol, y itraconazol.

Esta invención como se describe es particularmente aplicable para terbinafina y sus sales de adición de ácido sin limitación a las mismas. La práctica de esta invención utilizando terbinafina se desea ya que aumentar la biodisponibilidad tópica de este medicamento anti-fúngico es útil en el tratamiento de onicomycosis de las uñas de los dedos de los pies ó uñas de los dedos de las manos. De manera benéfica, la composición de revestimiento anti-fúngico para uñas de doble acción puede acortar el periodo terapéutico total, evitar y eliminar casos contrarios sistémicos, y mejorar la eficacia clínica porque se aplica al lugar objetivo de la infección fúngica.

La terbinafina se denomina clínicamente como (E)-N-(6,6-dimetil-2-hepten-4-inil)-N-metil-1-naftaleno metanamina y tiene la siguiente fórmula estructural:

5



El término "terbinafina" como se utiliza en la presente incluye la forma de base libre de este compuesto así como sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de la misma. Las formas de sal convenientes incluyen clorhidrato, fumarato de hidrógeno ó naftalina-1,5-disulfonato. Para los propósitos de la presente invención, la sal de ácido inorgánico, clorhidrato de terbinafina, es particularmente preferida. El clorhidrato de terbinafina es una alilamina antimicótica sintética que está relacionada con la naftifina, y es el ingrediente activo (equivalente a 250 mg de base) de una medicación anti-fúngico comercial vendida bajo el nombre de LAMISIL® (Novartis Pharmaceuticals Corporation) formulado en tabletas para administración oral. La preparación de propenilaminas, la cual incluye terbinafina, se describe en la Pat. de EE.UU. No. 4755,534 y formas de dosis de aplicación tópica para uso farmacéutico presentadas allí dentro son pomadas ó cremas en concentraciones de desde 0.05 a 5, y 0.1 a 1 por ciento en peso, en particular.

La presente invención permite la mejora de la eficacia micológica y clínica de la terbinafina en un programa de manejo

extenso basándose en el tratamiento tópico para mejorar varias agudezas de onicomycosis de uñas de los dedos de las manos y uñas de los dedos de los pies así como la piel circundante en donde está el puerto de dermatofitos. El programa de manejo extenso de preferencia consta de un régimen diario para aplicar de manera tópica una composición de revestimiento anti-fúngico para uñas de doble acción como se describe abajo para mejorar ó prevenir onicomycosis, y de preferencia incluye la eliminación de la uña infectada suelta al menos mensualmente.

10 Las modalidades de composición de revestimiento anti-fúngico para uñas de doble acción se pueden formular como una composición de un tipo "de un revestimiento" ó como una composición de un tipo "de dos revestimientos". El término "composición de tipo un revestimiento", como se utiliza en la
15 presente, significa que la composición de revestimiento anti-fúngico para uñas contiene un vehículo volátil para ayudar al distribuir inicialmente el medicamento al poner en contacto con la uña y la piel circundante, y después volatilizarse relativamente rápidamente, (es decir, en un periodo en la escala de aproximadamente 0.5 a
20 aproximadamente 10 minutos), de manera que el polímero hidrofílico e aumentador de permeación sustancialmente volátil pueden proporcionar un revestimiento de película fungicida sustancialmente uniforme sobre la uña y tejido de piel adyacente como un depósito para el medicamento para proporcionar mejora progresiva ó eficacia
25 de prevención fungicida. El revestimiento de película fungicida por

eso permanece en contacto con la uña hasta que el revestimiento para uñas se remueve, tal como por enjuague con agua ó baños. De esta manera, se evita una concentración indeseable de películas de vehículo polimérico encontradas por esmaltes de uñas anti-fúngicos de la materia anterior.

Una composición de un tipo de un revestimiento de preferencia se aplica al menos una vez al día, como sea necesario, y se puede volver a aplicar con ó sin un enjuague con agua intermedio.

En un tipo de un revestimiento de composición anti-fúngica para uñas la cantidad de agente anti-fúngico normalmente presente está en la escala de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 20 por ciento en peso, de preferencia en la escala de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 15 por ciento en peso, y más preferentemente en la escala de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 por ciento en peso.

En término "composición anti-fúngica para uñas de un tipo de dos revestimientos", como se utiliza en la presente, se refiere a una formulación de composición de revestimiento anti-fúngico para uñas de doble acción, de dos partes, cada una de las cuales se aplica de manera consecutiva, al menos una vez al día. Por eso una composición anti-fúngica para uñas de un tipo de dos revestimientos consta de: una primera composición de revestimiento anti-fúngico para uñas, la cual proporciona un primer revestimiento fungicida para la permeación, sustancialmente uniforme, relativamente rápida de terbinafina dentro, a través y hacia la lámina de uña y la zona de

22
21

tejido adyacente, y una segunda composición de revestimiento anti-fúngico para uñas la cual posteriormente proporciona un revestimiento de depósito de película sustancialmente uniforme encima de la uña con el primer revestimiento fungicida para actuar como una barrera protectora de uña y un depósito para terbinafina adicional la cual se puede liberara gradualmente. Por eso, la segunda composición anti-fúngica para uñas se aplica directamente a la uña con el primer revestimiento sin enjuague con agua intermedio.

En una modalidad de un tipo de dos revestimientos de una composición de revestimiento anti-fúngico para uñas, la cantidad de agente anti-fúngico presente en las primeras y segundas composiciones de revestimiento anti-fúngico para uñas respectivas puede variar, pero de preferencia, la proporción de peso de agente anti-fúngico en la segunda composición de revestimiento para uñas relativa a aquella en la primera composición de revestimiento para uñas es menor que aproximadamente uno. Dependiendo de la gravedad de la infección, la cantidad de agente anti-fúngico en la primera composición de revestimiento anti-fúngico para uñas puede variar en la escala de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 20 por ciento en peso de la composición total, y la cantidad de agente anti-fúngico en la segunda composición de revestimiento para uñas puede ser una cantidad en la escala de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 15 por ciento en peso de la composición total.

Una primera modalidad de composición de revestimiento anti-fúngico para uñas preferida para una composición de un tipo de

dos revestimientos es una solución sin color, sustancialmente transparente que contiene terbinafina en una concentración en la escala de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 20 por ciento en peso, más preferentemente aproximadamente 10 por ciento en peso
5 disuelta en un vehículo farmacéuticamente aceptable, volátil. El vehículo volátil de preferencia es un alcohol que tiene 2 a aproximadamente 5 átomos de carbono, tales como etanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, y lo similar. El etanol es particularmente preferido. El vehículo volátil también puede servir
10 como un aumentador de permeación.

Una primera composición de revestimiento anti-fúngico para uñas particularmente preferida consta de aproximadamente 10 por ciento de terbinafina en etanol sobre una base de peso/peso. De preferencia, la primera composición de revestimiento anti-fúngico para
15 uñas se absorbe a lo largo del sistema capilar de y a través de la lámina de uña para alcanzar e inmovilizar las esporas fúngicas en la lámina de uña y base de uña. Una segunda composición de revestimiento para uñas particularmente preferida para una modalidad de composición de dos revestimientos de preferencia consta de
20 terbinafina en una concentración en la escala de aproximadamente 0.1 a no más de aproximadamente 10 por ciento en peso, una cantidad que forma una película efectiva de un polímero hidrofílico que forma una película y un vehículo volátil, farmacéuticamente aceptable descrito arriba como resto. El vehículo volátil en las
25 primeras y segundas composiciones puede ser el mismo ó diferente

como sea deseado.

El polímero hidrofílico puede ser un polímero que forma una película que consta de una unidad de monómero de vinilpirrolidona, incluyendo un homopolímero, (es decir, 5 polivinilpirrolidona), un copolímero y un complejo del mismo, una goma, una resina, o lo similar. El término "copolímero" como se utiliza en la presente y en las reivindicaciones anexas significa cualquier polímero que consta de dos ó mas unidades de repetición de monómero diferentes e incluye polímeros comúnmente calificados 10 como "terpolímeros", "tetrapolímeros" y lo similar.

Los polímeros que forman una película típicos que contienen unidades de monómero de vinilpirrolidona (VP), son polivinilpirrolidona (PVP), vendidas en una escala de grados de viscosidad, y pesos moleculares medios de peso variable en la escala 15 de aproximadamente 8,000 a aproximadamente 3,000,000 Daltones (serie de homopolímero PVP K). PVP se vende bajo la marca comercial KOLLIDON® CL por BASF Corporation. Se prefiere un grado USP de povidona (PVP). Los copolímeros típicos que forman una película incluyen copolímeros de vinilpirrolidona/vinilaacetato 20 (VA) disponibles en una escala de proporciones de mol de VP/VA tales como la serie de copolímero PVP/VA vendida por ISP, y lo similar. Un complejo de VP típico es povidona-iodina (PVP-I).

El polímero hidrofílico de preferencia es un polivinilpirrolidona que tiene un valor "K" de aproximadamente 30 (es 25 decir, un peso molecular medio de peso en la escala de

aproximadamente 45,000-60,000 Daltones).

Las gomas típicas incluyen goma de agar, goma carrageenan, goma ghati, goma karaya, goma ranson, goma xantan y lo similar.

5 Las resinas típicas incluyen carbómero, un polímero de ácido poliacrílico ligeramente degradado con poliéter de polialquénil. Este está comercialmente disponible de Noveon Inc. (Cleveland, Ohio) bajo la denominación "CARBOPOL®." Un grado particularmente preferido de carbómero es aquel denominado como "CARBOPOL
10 940." Otros polímeros de ácido poliacrílico convenientes para uso son aquellos comercialmente disponibles bajo la denominación "PEMULEN®" (Noveon Inc.) y POLYCARBOPHIL™ (A.H. Robbins Company, Inc., Richmond, VA), es un ácido poliacrílico degradado con glicol divinil. Los polímeros de PEMULEN® son copolímeros de C₁₀ a
15 C₃₀ acrilatos de alquil y uno ó más monómeros de ácido acrílico, ácido metacrílico ó uno de sus ésteres simples degradados con un éter alil de sacarosa ó un éter alil de pentaeritritol.

No hay limitación sobre la forma (es decir, líquido ó en polvo) del polímero hidrofílico que forma una película utilizado, ó la
20 cantidad utilizada mientras la composición de revestimiento para uñas se pueda aplicar fácilmente a la uña y formar una película en eso.

La presente composición de revestimiento anti-fúngico para uñas de doble acción puede incluir uno ó más aumentadores de permeación sustancialmente no volátiles, anti-infecciosos auxiliares,
25 tales como agentes antibacterianos, agentes antisépticos, y lo similar,

y mezclas de los mismos. En modalidades de composición de dos revestimientos, uno ó más aumentadores de permeación sustancialmente no volátiles se pueden incluir ya sea en la primera composición revestimiento anti-fúngico para uñas ó la segunda
5 composición de revestimiento anti-fúngico para uñas ó en ambas. Los aumentadores de permeación en las composiciones de revestimiento anti-fúngico para uñas de esta invención de preferencia aumentan la permeación del medicamento dentro de la uña así como la zona de tejido de piel circundante.

10 Entre los aumentadores de permeación de piel preferidos están etanol, propileno, glicol, glicerol, laurato etil, palmitato isopropil, miristato isopropil, laurocapram (AZONE®), dioxolanos (descritos en la Patente de EE.UU. No. 4,861, 764), acetonas macrocíclicas, 1-decil-tioltil-2-pirrolidona (HP-101), oxazolidonas e
15 aumentadores de permeación biodegradables (descritos en las Patentes de EE.UU. Nos. 4,980,378 y 5,082,866 para Wong *et al.* tales como alquil-2-(N,N-amino disustituido) alcanos (por ejemplo dodecil-2-(N,N-dimetilamino) isopropionato (DDAIP)), N,N alcanos (alcanos amino disustituidos) y mezclas de los mismos. Los alcoholes
20 alifáticos y aromáticos son esencialmente aumentadores de permeación de uña.

El aumentador de uña está presente en una cantidad suficiente para aumentar la permeación del agente anti-fúngico. La cantidad específica varía necesariamente según el nivel de liberación
25 deseada y el agente anti-fúngico específico utilizado. En general, el

aumentador de permeación está presente en una cantidad que varía desde aproximadamente 0.1 por ciento en peso a aproximadamente 25 por ciento en peso, basándose en el peso total de la composición de revestimiento anti-fúngico para uñas. De preferencia, el

5 aumentador de permeación está presente en una cantidad que varía desde aproximadamente 0.1 por ciento en peso a aproximadamente 10 por ciento en peso, más preferentemente, en una cantidad que varía desde aproximadamente 0.5 por ciento en peso a aproximadamente 5 por ciento en peso de la composición de

10 revestimiento anti-fúngico para uñas.

En general, los aumentadores de permeación convenientes se pueden elegir de aquellos enumerados arriba, así como alcoholes alifáticos y aromáticos, sulfóxidos, ácidos grasos, ésteres de ácido graso, polioles, amidas, surfactantes, terpenes,

15 alcanonas, ácidos orgánicos y mezclas de los mismos. Ver en general Chattaraj, S.C. y Walker, R.B., *Penetration Enhancer Classification*, pp. 5-20 en Maibach, H.I., y Smith, H.E., (eds.), *Percutaneous Penetration Enhancers*, CRC Press, Inc., Boca Raton, FL (1995) y Büyüktimkin, N., et al., *Chemical Means of Transdermal Drug*

20 *Permeation Enhancement*, en Ghosh, T.K., y Pfister, W.R. (eds) *Transdermal and Topical Drug Delivery Systems*, Interpharm Press, Inc., Buffalo Grove, IL (1997).

Los alcoholes convenientes incluyen, sin limitación, etanol, propanol, butanol, pentanol, hexanol, octanol, nonanol,

25 decanol, 2-butanol, 2-pentanol, alcohol bencílico, fenoxietanol,

alcohol caprílico, alcohol decil, alcohol lauril, alcohol 2-lauril, alcohol miristil, alcohol cetil, alcohol estearil, alcohol oleil, alcohol linolil, alcohol linolenil y mezclas de los mismos. Los alcoholes alifáticos volátiles que tienen 2 a aproximadamente 5 átomos de carbono
5 pueden proporcionar una doble función para servir tanto como vehículo volátil como aumentador de permeación. Los alcoholes aromáticos, tales como alcohol bencílico, fenoxietanol, y lo similar pueden proporcionar una doble función para servir tanto como un
10 aumentador de permeación, sustancialmente no volátil como un anti-infeccioso auxiliar. Los alcoholes preferidos son etanol y alcohol bencílico.

Los sulfóxidos convenientes incluyen dimetilsulfóxido (DMSO), decilmetilsulfóxido, y mezclas de los mismos.

Los ácidos grasos convenientes incluyen, ácidos
15 valéricos, heptanólicos, pelargónicos, capróticos, cápricos, laúricos, mirísticos, esteáricos, oléicos, linoléicos, linolénicos, caprílicos, isovaléricos, neopentanólicos, neoheptanólicos, neononanólicos, hexanólicos de trimetil, neodecanólicos e isosteáricos, y mezclas de los mismos.

20 Los ésteres de ácido graso incluyen n-butirato isopropil, n-hexanoato isopropil, n-decanoato isopropil, miristato isopropil, palmitato isopropil, miristato octildodecil, acetato etil, acetato butil, acetato metil, metilvalerato, metilpropionato, sebacato dietil, oleato etil, laurato etil y mezclas de los mismos. Los polioles convenientes
25 incluyen glicol propileno, glicol polietileno, glicol etileno, glicol

dietileno, glicol trietileno, glicol dipropileno, glicerol, propanediol, sorbitol, dextrans, butanediol, pentanediol, hexanetriol, y mezclas de los mismos.

Las amidas convenientes incluyen urea, dimetilacetamida, dietiltoluamida, dimetilformamida, dimetiloctamida, dimetildecamida, derivados de pirrolidona, 1-alquil-4-imidazolina-2-uno, amidas cíclicas, hexametilenelauramida y sus derivados, dietanolamina, trietanolamina y mezclas de los mismos. Los derivados de pirrolidona convenientes incluyen 1-metil-2-pirrolidona, 2-pirrolidona, 1-lauril-2-pirrolidona, 1-lauril-4-carboxi-2-pirrolidona, 1-metil-4-carboxi-2-pirrolidona, 1-hexil-4-carboxi-2-pirrolidona, 1-deciltioetil-2-pirrolidona (HP-101), N-ciclohexilpirrolidona, 1-metil-4-metoxycarbonil-2-pirrolidona, 1-hexil-4-metoxycarbonil-2-pirrolidona, 1-lauril-4-metoxycarbonil-2-pirrolidona, N-dimetilaminopropilpirrolidona, N-cocoilpirrolidona, N-pirrolidona sebácea, ésteres de ácido graso de N-(2-hidroximetil)-2-pirrolidona, y mezclas de los mismo. Las amidas cíclicas convenientes incluyen, 1-dodecilazacicloheptan-2-uno (laurocapram, AZONE®), 1-geranilazacicloheptan-2-uno, 1-farnesilazacicloheptan-2-uno, 1-geranilgeranilazacicloheptan-2-uno, 1-(3,7-dimetiloctil)azacicloheptan-2-uno, 1-(3,7,11-trimetiloctil)azacicloheptan-2-uno, 1-geranilazaciclohexan-2-uno, 1-geranilazaciclopentan-2,5-dione, 1-farnesilazaciclopentan-2-uno, y mezclas de los mismos.

Los surfactantes convenientes incluyen surfactantes aniónicos, surfactantes catiónicos, surfactantes noniónicos,

surfactantes amfotéricos, sales biliares y lecitina. Los surfactantes aniónicos convenientes incluyen laurato de sodio, lauril sulfato de sodio, y mezclas de los mismos. Los surfactantes catiónicos convenientes incluyen bromuro de cetiltrimetilamonio, bromuro de 5 tetradeciltrimetilamonio, cloruro de benzalconio, cloruro de octadeciltrimetilamonio, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de dodeciltrimetilamonio, cloruro de hexadeciltrimetilamonio, y mezclas de los mismos. Los surfactantes noniónicos convenientes incluyen copolímeros de bloque de α -hidro- ω -hidroxipoli(oxietileno)- 10 poli(oxipropil) poli(oxietileno), éteres de polioxietileno, ésteres de sorbitan polioxietileno, ésteres de glicol polietileno de alcoholes grasos, y mezclas de los mismos. Los copolímeros de bloque de α -hidro- ω -hidroxipoli(oxietileno)-poli(oxipropil) poli(oxietileno) convenientes incluyen Poloxameros 182, 184, 231, y mezclas de los 15 mismos. Los éteres de polioxietileno convenientes incluyen éter lauril PEG-4 (BRIJ® 30), éter oleil PEG-2 (BRIJ® 93), éter oleil PEG-10 (BRIJ® 96), éter oleil PEG-20 (BRIJ® 99), y mezclas de los mismos. Los ésteres de sorbitan polioxietileno convenientes incluyen el monolaurato (TWEEN® 20) el monopalmitato (TWEEN® 40), el 20 monoestearato (TWEEN® 60), el monooleato (TWEEN® 80), y las mezclas de los mismos. Los ésteres de glicol polietileno convenientes de ácidos grasos incluyen polioxietileno (8) monoestearato (MYRJ® 45), polioxietileno (30) monoestearato (MYRJ® 51), el polioxietileno (40) monoestearato (MYRJ® 52), y 25 mezclas de los mismos.

Los surfactantes amfotéricos convenientes incluyen, sin limitación a los mismos, betaina lauramidopropil, betaina cocamidopropil, betaina lauril, cocobetaina, cocamidopropilhidroxisultaina, laurilglutamida aminopropil, 5 cocoamfoacetato de sodio, lauroamfoacetato de sodio, lauroamfodiacetato de disodio, cocoamfodiacetato de disodio, cocoamfopropionato de sodio, lauroamfodipropionato de disodio, cocoamfodipropionato de disodio, lauriminodipropionato de sodio, cocoamfocarboximetilhidroxipropilsulfato de disodio y lo similar.

10 Las sales biliares convenientes incluyen colato de sodio, sales de sodio de ácidos laurocólicos, glicólicos y desoxicólicos, y mezclas de los mismos.

Los terpenes convenientes incluyen D-limonene, α -pinene, β -enrene, α -terpineol, terpinen-4-ol, carvol, carvone, 15 pulegone, piperitone, mentone, mentol, geraniol, óxido de ciclohexeno, óxido de limonene, óxido de α -pinene, óxido de ciclopentene, 1,8-cineole, aceite de ylang ylang, aceite de anís, aceite de quenopodio, aceite de eucalipto, y mezclas de los mismos. Las alcanonas convenientes incluyen N-heptano, N,octano, N-nonano, N- 20 decano, N-undecano, N,dodecano, N-tridecano, N-tetradecano, N,hexadecano, y mezclas de los mismos. Los ácidos orgánicos convenientes incluyen ácido cítrico, ácido succínico, ácido salicílico, salicilatos (incluyendo los derivados de glicol propil, etil y metil), ácido tartárico, y mezclas de los mismos.

25 Un aumentador de permeación, sustancialmente no

volátil, preferido consta de un N,N-di(C₁-C₈) alquilamino sustituido, éster carboxílico (C₂-C₁₈) de alquil (C₄-C₁₈) ó sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de los mismos. Como se utiliza en la presente, el término "éster carboxílico (C₂-C₁₈) de alquil (C₄-C₁₈)" 5 significa un éster de un alcohol (C₄-C₁₈) y un ácido carboxílico (C₂-C₁₈). El término "N,N-di(C₁-C₈) alquilamino sustituido," en referencia a un éster carboxílico (C₂-C₁₈) de alquil (C₄-C₁₈) significa que ya sea la parte de alcohol ó la parte de ácido carboxílico de los cuales el éster se prepara produce un sustituyente de amino NR_xR_y, en donde 10 R_x y R_y son cada uno de manera independiente un grupo alquil (C₁-C₈). De preferencia R_x y R_y son a la vez grupos metilo.

Preferidos son dodecil-2-(N,N-dimetilamino) propionato (DDAIP); dodecil-2-(N,N-dimetilamino)-acetato (DDAA); 1-(N,N-dimetilamino)-2-propil dodecanoato (DAIPD); 1-(N,N-dimetilamino)-2- 15 propil miristato (DAIPM); 1-(N,N-dimetilamino)-2-propil oleato (DAIPO); y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un aumentador de permeación de piel particularmente preferido es DDAIP, solo ó en combinación con un aumentador de 20 permeación auxiliar. DDAIP•HCl está disponible de Steroids, Ltd. (Chicago, IL) y Pisgah Laboratories (Pisgah Forest, NC). Particularmente preferido es el clorhidrato de DDAIP (DDAIP•HCl). La preparación de DDAIP y sales de adición de ácido cristalino del mismo se describe en la Pat. de EE.UU. No. 6,118,020 para 25 Büyüktimkin, *et al.*, la cual se incorpora en la presente por referencia.

El amino similar de cadena larga sustituido, ésteres carboxílicos de alquil se pueden sintetizar de compuestos fácilmente disponibles como se describe en la Pat. de EE.UU. No. 4,980,378 para Wong, *et al.*, la cual se incorpora en la presente por referencia al punto que no
5 está inconsistente adjunto.

El término "agente anti-infeccioso" como se utiliza en la presente incluye un antibacteriano, antiséptico, ó lo similar, que puede aumentar la eficacia de la composición de revestimiento anti-fúngico para uñas de doble acción. Los agentes antibacterianos
10 convenientes incluyen conservadores bacteriostáticos, tales como alcohol bencílico, fenoxietanol, fenetilalcohol, carbamato butil iodopropil, paraben, y lo similar. El alcohol bencílico es particularmente preferido, y cuando está presente puede servir para un propósito doble como aumentador de permeación y anti-infeccioso.

15 Los agentes antisépticos convenientes incluyen alcohol (es decir, etanol, isopropanol), compuestos que contienen halógeno, (es decir, povidone-I, triclosan, y lo similar); compuestos de amonio cuaternario (es decir, cloruro de bencetonio, cloruro de cetilpiridinon, y lo similar).

20 Aquellos expertos en la materia reconocerán que uno ó más de los ingredientes anteriormente mencionados puede servir para más de una función.

Una modalidad de composición de revestimiento anti-fúngico para uñas de un tipo de un revestimiento, de doble acción
25 preferida consta de:

- una cantidad fungicida efectiva de un agente anti-fúngico;
- una cantidad aumentadora de permeación de un aumentador de permeación, sustancialmente no volátil seleccionado del grupo que consiste de un N,N-di(C₁-C₁₈) alquilamino sustituido, éster carboxílico (C₂-C₁₈) de alquil (C₄-C₁₈) ó sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de los mismos, un alcohol farmacéuticamente aceptable, y mezclas de los mismos;
- una cantidad que forma una película de un polímero hidrofílico; y
- un vehículo orgánico volátil, farmacéuticamente aceptable.

De preferencia, la composición de revestimiento anti-fúngico para uñas de un revestimiento es una formulación sustancialmente transparente.

- Una modalidad de un tipo de un revestimiento, de doble acción preferida de composición de revestimiento anti-fúngico para uñas comprende sobre una base de peso de composición total:

- agente anti-fúngico en una cantidad en la escala de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 20 por ciento en peso, más preferentemente en la escala de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 15 por ciento en peso; más preferentemente en la escala de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 por ciento en peso;

- un aumentador de permeación sustancialmente no volátil en una cantidad total en la escala de aproximadamente 0.1 a

aproximadamente 25 por ciento en peso, más preferentemente en la escala de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 por ciento en peso;

un polímero hidrofílico que forma una película en una
5 cantidad en la escala de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 5 por ciento en peso, más preferentemente en la escala de aproximadamente 0.25 a aproximadamente 1 por ciento en peso; y

el resto constando de un vehículo orgánico volátil farmacéuticamente aceptable. Un vehículo orgánico volátil preferido
10 es un alcohol alifático de preferencia presente en una cantidad en la escala de aproximadamente 50 a aproximadamente 99.5 por ciento en peso, más preferentemente en la escala de aproximadamente 85 a aproximadamente 99, basándose en una base de peso de composición total.

15 Una composición de revestimiento anti-fúngico para uñas de un tipo de un revestimiento, de doble acción, sustancialmente transparente particularmente preferida comprende sobre una base de peso de composición total:

clorhidrato de terbinafina presente en una cantidad en la
20 escala de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 10 por ciento en peso, más preferentemente en la escala de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 por ciento en peso;

DDAIP•HCl presente en una cantidad en la escala de
aproximadamente 0.1 a aproximadamente 25 por ciento en peso, más
25 preferentemente en la escala de aproximadamente 0.1 a

aproximadamente 10 por ciento en peso;

alcohol bencílico presente en una cantidad en la escala de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10 por ciento en peso, más preferentemente en la escala de aproximadamente 0.5 a 5 aproximadamente 1.5 por ciento en peso;

polivinilpirrolidona presente en una cantidad en la escala de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 5 por ciento en peso, más preferentemente en la escala de aproximadamente 0.25 a aproximadamente 1 por ciento en peso; y

10 el resto es etanol.

En una modalidad de un tipo de dos revestimientos que utiliza primera y segunda composiciones de revestimiento anti-fúngico para uñas, la segunda composición de revestimiento anti-fúngico para uñas de preferencia se formula de manera que el revestimiento de 15 película depositado sobre uñas de los dedos de las manos es sustancialmente más resistente a la eliminación rápida con agua que el primer revestimiento de película depositado sobre uñas de los dedos de los pies.

Una composición de revestimiento anti-fúngico para uñas 20 de doble acción de un tipo de dos revestimientos, particularmente preferida comprende, en la primera ó primera composición de revestimiento anti-fúngico para uñas, sobre una base de peso de composición total, aproximadamente 10 por ciento en peso de terbinafina en etanol, y en la segunda composición de revestimiento 25 anti-fúngico para uñas de preferencia no más de aproximadamente 5

por ciento en peso de terbinafina. Una segunda ahora preferida ó composición de revestimiento anti-fúngico para uñas de depósito consta de aproximadamente 20 partes en peso de polivípirrolidona, aproximadamente 3 partes en peso de terbinafina, y aproximadamente 5 47 partes en peso de etanol.

Basándose en estudios de prueba *in vitro* utilizando cortes de uña humana, se encontró que la terbinafina aplicada como una solución al 10% en etanol puede difundir a través de una membrana de uña y, en un periodo de aproximadamente una hora, 10 puede alcanzar una concentración superior a la concentración de inhibición mínima (MIC) para hongos.

La infección fúngica de una uña del dedo del pie ó uña del dedo de la mano se puede mejorar ó prevenir a través de un método de un revestimiento, ó un método de dos revestimientos como se 15 describe abajo.

Una composición de revestimiento anti-fúngico para uñas de doble acción de un tipo de un revestimiento se puede aplicar para proporcionar un revestimiento fungicida sustancialmente uniforme sobre una uña infectada ó susceptible a infección fungicida y tejido de 20 piel adyacente y se puede mantener en contacto la misma por un periodo de al menos aproximadamente 0.5 horas. En un método de un revestimiento, la composición de revestimiento para uñas se puede remover posteriormente enjuagando con agua. En un método de varios revestimientos, la composición se puede volver a aplicar al 25 menos dos veces con ó sin un enjuague con agua intermedio. La

composición de revestimiento para uñas de preferencia se aplica en un régimen diario por un periodo suficiente para lograr la eficacia fungicida.

Una composición de revestimiento anti-fúngico para uñas de doble acción de un tipo de dos revestimientos de esta invención se puede aplicar a través del siguiente método de varios revestimientos.

(1) Una primera composición de revestimiento anti-fúngico para uñas que contiene una cantidad fungicida efectiva de agente anti-fúngico se aplica al menos una vez a una uña del dedo de la mano ó uña del dedo del pie infectada, y zona de piel circundante, para proporcionar un primer revestimiento fungicida activo;

(2) El primer revestimiento fungicida activo se permite secar sustancialmente por aproximadamente 10 minutos ó hasta que la uña con el primer revestimiento fungicida este sustancialmente seca al tacto; y luego

(3) La uña con el primer revestimiento fungicida sustancialmente seca se reviste con una cantidad fungicida suficiente de una segunda composición de revestimiento anti-fúngico para uñas para proporciona un revestimiento de película fungicida sobre eso para la liberación adicional de agente anti-fúngico a la uña.

En el periodo inicial de un régimen fungicida con una composición de revestimiento anti-fúngico para uñas de doble acción de un tipo de dos revestimientos, se pueden aplicar varias aplicaciones de la primera composición de revestimiento anti-fúngico para uñas, llevando a cabo las etapas consecutivas (1) y (2) al menos

dos veces antes de llevar a cabo la etapa (3) para mejorar más la biodisponibilidad del agente anti-fúngico.

Los métodos de esta invención de preferencia se practican diariamente hasta que el crecimiento de uña nueva este
5 visiblemente libre de infección fúngica.

Se encontró que la práctica de un método de dos revestimientos de esta invención con terbinafina prolongó el tiempo de permanencia de la terbinafina aplicada de la primera composición de revestimiento anti-fúngico para uñas, porque el revestimiento de
10 película de polímero hidrofílico de la segunda composición de revestimiento anti-fúngico para uñas estimuló la formación de una membrana de barrera externa e interna, y porque se logró una eficacia alta al mejorar ó prevenir onicomycosis dentro de un periodo relativamente corto de aproximadamente cuatro semanas.

15 Las composiciones de revestimiento para uñas de la presente invención se pueden aplicar a la uña a través de cualquier método conveniente, tal como aplicación con brocha ó pulverización. De preferencia la composición aplicada está sustancialmente seca al tacto dentro de un periodo en la escala de aproximadamente 0.5 a
20 aproximadamente 10 minutos, más preferentemente dentro de un periodo en la escala de aproximadamente uno a aproximadamente cinco minutos, dependiendo de la cantidad de vehículo orgánico volátil presente.

Las composiciones de revestimiento para uñas fungicidas
25 se pueden proporcionar en forma de equipo con marcas distintivas de

instrucción incluidas allí dentro para uso. La primera y segunda composiciones de revestimiento anti-fúngico de una composición de revestimiento anti-fúngico para uñas, de doble acción de dos revestimientos se pueden envasar de manera individual en envases
5 con forma similar ó distinta ó se codifican por color para distinguir visiblemente la primera y segunda composiciones de unos y otros para ayudar al usuario al seguir el orden terapéutico de aplicación.

Las marcas distintivas de instrucción incluyen, sin limitación, medios impresos, medios auriculares, ayudantes visuales,
10 medios electrónicos ó combinaciones de los mismos los cuales informan e instruyen al usuario. Los medios impresos incluyen, sin limitación a ellos, etiquetas, panfletos, libros, flyers y lo similar. Los medios auriculares incluyen, pero sin limitación a ellos, grabaciones en cinta magnetofónica, discos compactos, cintas, y lo similar. Los
15 ayudantes visuales incluyen, pero sin limitación a ellos, fotografías, diapositivas, películas, videos, DVDs, y lo similar. Los medios electrónicos incluyen todas las formas de medios de almacenamiento de datos electrónicos, tales como, pero sin limitación a ellos, disquetes, CD-ROMs interactivos, DVDs interactivos, y lo similar.

20 Los siguientes ejemplos tienen la intención de ilustrar, pero sin limitar, la presente invención.

EJEMPLO 1:

La eficacia preliminar y seguridad del clorhidrato de terbinafina en una composición de revestimiento anti-fúngico para
25 uñas, doble acción de un tipo de dos revestimientos y método de esta

invención se estudió con pacientes que tenían infección fúngica de uña de dedo de la mano y/o uña del dedo del pie. Los pacientes participaron en un estudio clínico piloto de un solo hospital, de designación abierta durante un periodo de tres meses.

- 5 Hasta 20 pacientes se seleccionaron valorados teniendo onicomycosis de poco severa a aguda, medida utilizando una escala de infección, basándose en separación de lámina de uña de la base de uña, hiperqueratosis, y descoloramiento. La importancia de la onicomycosis, hiperqueratosis, y descoloramiento se valoraron
10 utilizando los siguientes rangos de escala:

Onicomycosis

0=ausencia de separación de lámina de uña de base de uña.

1= $\leq$ 50% de separación de lámina de uña.

- 15 2= $\Rightarrow$ 50% pero $\leq$ 75% de separación de lámina de uña.

3= $\Rightarrow$ 75% de separación de lámina de uña.

Hiperqueratosis

0=ausencia de restos subungulares.

2=aumento de $\leq$ 50% de la zona subungular.

- 20 2= $\Rightarrow$ 50% pero $\leq$ 75% de aumento de la zona subungular.

3= $\Rightarrow$ 75% de aumento de la zona subungular.

Descoloramiento

0=ausencia de cualquier coloración inusual (blanca, amarilla, etc.) de la lámina de uña.

- 25 1=descoloramiento extendido hasta $\leq$ 50% de la lámina de

uña.

2=descoloramiento extendido hasta >50% pero ≤75% de la lámina de uña.

5 3=descoloramiento extendido hasta >75% de la lámina de uña.

Para inclusión en el estudio, los criterios fueron: pacientes de onicomycosis entre las edades de 18-70 años, teniendo una implicación de uña de al menos 25% de la superficie de uña total que incluyó cualquier parte perdida ó destruida de la lámina de uña.

10 La onicomycosis de la uña del dedo de la mano ó uña del dedo del pie se confirmó como sigue a través de examen microscópico de tintura y cultivo fúngico.

La lámina de uña y restos duros se ablandaron dejando los fragmentos, junto con varias gotas de hidróxido de potasio (25% de KOH con 5% de glicerina), en un cristal de reloj cubierto con un plato petri por 24 horas. Un microscopio de luz se utilizó para el examen fúngico. Los fragmentos pequeños de escala se colocaron sobre un portaobjeto de microscopio y se aplicó una funda. La preparación se estudió cuidadosamente a potencia baja. Los

15 dermatofitos aparecen como filamentos en forma de bastoncillo, de bifurcación translúcida de anchura uniforme. Si la presencia de hifae se confirma a través de examen con el objetivo 40x, el resultado de prueba se evalúa como positivo.

20

El cultivo fúngico se llevó a cabo utilizando el caldo de cultivo estándar, Sabouraud's agar, (agar 18g, peptona 10g, glucosa

25

40g, agua destilada 1000 ml). Los hongos médicamente más importantes se cultivan aeróbicamente en este caldo de cultivo durante un periodo de incubación de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 48 horas a una temperatura de aproximadamente 5 28°C.

Los criterios para exclusión del estudio fueron: onicomycosis provocada por mohos (*Candida sp.*); hipersensibilidad a terbinafina; función de hígado anormal (dos veces el valor límite superior); recepción de tratamiento tópico en un plazo de 2 semanas ó 10 tratamiento oral en un plazo de dos meses; tratamiento concurrente con H-bloqueadores, antacid, rifampina, fenobarbital, fenitoina, carbamazepina, terfenadina (por ejemplo SELDANE™) ó digoxina; uso de cualquiera de los medicamentos de investigación con un mes; psoriasis ó historial de psoriasis; enfermedad concurrente grave que 15 puede influenciar la prueba; mujeres embarazadas ó madres lactantes.

Veinte pacientes (seis femeninos, 14 masculinos) entre las edades de 35-59 años, con una edad promedio de 46 años, cumplieron con los criterios de inclusión. De estos 20 sujetos, 17 20 terminaron 12 semanas de tratamiento. Al principio del estudio, la importancia de la onicomycosis se valoró como poco severa (es decir, ≤40% de uña infectada) para 15%, y como aguda (es decir, >40% de uña infectada) para el 85% restante de los 20 pacientes. De los 20 pacientes, 45% de los pacientes tuvieron separación de lámina de 25 uña; 45% tuvo hiperqueratosis; y 10% tuvo descoloramiento.

Los criterios de eficacia principales fueron curación micológica basándose en lograr un examen microscópico de tintura de KOH negativo y un cultivo fúngico negativo.

Los criterios de eficacia secundarios fueron la valoración
5 del médico de la cura micológica y eficacia clínica. La evaluación de
eficacia clínica se valoró como sigue: "Limpios" (es decir, sin indicios
de micosis, sin deformidad de uña residual, sin necesidad de terapia
adicional); "Notablemente Mejorados" (es decir, implicación de uña
mínima con indicios disminuidos significativamente de micosis; y
10 "Ligeramente a Moderadamente Mejorados" (es decir, reducción de
ligera a moderada en importancia de implicación de uña e indicios de
micosis).

Después de la realización del estudio, la eficacia y
seguridad clínica de administración se analizaron por investigadores
15 basándose en casos contrarios, examen microscópico de tintura de
KOH, cultivo fúngico, valoración de eficacia clínica (es decir, medición
planimétrica de la zona implicada, comparación fotográfica de
crecimiento de uña nueva, y reducción en importancia de implicación
de uña) y la evaluación global del médico.

20 Los parámetros de seguridad principales incluyeron casos
contrarios, signos vitales, pruebas de laboratorio clínicas,
reconocimientos médicos, y electrocardiogramas (ECG).

Cada uno de los pacientes asignados al estudio se
proporcionó con dos botellas que tenían aplicadores de brocha, cada
25 botella conteniendo composición de revestimiento para uñas

(aproximadamente 20 gramos en cada botella), y se identificaron como "A" y "B". La botella "A" contenía clorhidrato de terbinafina 10% (peso/peso) en etanol. La botella "B" contenía 20 partes en peso de polivinilpirrolidona (PVP, KOLLIDON® 30, peso molecular medio de peso en la escala de aproximadamente 45,000-60,000 Daltones), 3 partes en peso de clorhidrato de terbinafina, y 7 partes en peso de etanol.

Se les dieron instrucciones a los pacientes de limpiarse sus pies ó manos utilizando agua tibia, y cortar ó limpiar las uñas infectadas tanto como fuera posible, pero sin limar las uñas. También se les dieron instrucciones a los pacientes de aplicar la composición de revestimiento anti-fúngico para uñas sobre la uña infectada directamente una vez cada noche sustancialmente e inmediatamente después de lavar sus pies.

Se les dieron instrucciones a los pacientes de aplicar primero la Solución A con la brocha, dejar secar la Solución A, y después aplicar la Solución B con la brocha y dejar secar la Solución B. No hubo limitaciones para evitar mojar ó lavar sus pies. El revestimiento fue fácil de quitar antes de volver a aplicar la composición de revestimiento anti-fúngico para uñas de doble acción. Se les dieron instrucciones a los pacientes de que, después de quitar el revestimiento, el paciente volviera aplicar la composición de revestimiento anti-fúngico para uñas inmediatamente. Los doctores incitaron a los pacientes a usar la composición de revestimiento anti-fúngico para uñas sobre una base diaria, particularmente el primer

mes.

La eficacia, basándose en la eficacia principal (curación micológica), eficacia clínica (aparición de uña nueva, desaparición de indicios y síntomas), y eficacia total (es decir, tanto evaluación micológica como valoraciones de evaluación clínica) al final del primer, segundo y tercer mes del periodo de estudio se resume en la Tabla 1.

10

15

	Mes 1		Mes 2		Mes 3	
	Pacientes	%	Pacientes	%	Pacientes	%
Evaluados	18	100	17	100	17	100
Eficacia Principal	7	38.9	8	47.1	9	52.9
Eficacia Clínica	6	33.3	10	58.8	16	94.1
Eficacia Total	7	38.9	8	47.1	9	52.9

Como se muestra en la Tabla 1, basándose en el cambio valorado en implicación de uña, cambio en indicios de infección fúngica, y crecimiento de uña nueva, la eficacia clínica (incluyendo pacientes considerados como "ligeramente a moderadamente mejorados", "notablemente mejorados", y "limpios") al final del primer, segundo y tercer mes de tratamiento, fue de 33.3%, 58.8% y 94.1%, respectivamente.

Como se muestra en la Tabla 2, el número de pacientes inicialmente valorados como teniendo onicomycosis aguda disminuyó

al final del primer, segundo, y tercer mes del periodo de estudio, y de manera concurrente, el número de pacientes valorados como teniendo onicomycosis poco severa incrementó.

Tabla 2

5	Mes 0		Mes 1		Mes 2		Mes 3	
	Onicomycosis	Pacientes	%	Pacientes	%	Pacientes	%	Pacientes
	Evaluados	20	100	18	100	17	100	17
	Poco Severa	3	15	4	22.2	4	23.5	6
	(≤40%)							35.3
	Aguda (≥40%)	17	85	14	77.8	13	76.5	11
								64.7

10

Un paciente teniendo "onicomycosis poco severa" y un paciente teniendo onicomycosis aguda" se evaluaron teniendo mejoramiento significativo al final del tercer mes.

15 Durante el periodo de estudio, los pacientes también mantuvieron un diario del cual las experiencias del paciente de cualquiera de los casos contrarios se registraron. Ninguno de los casos contrarios se registró por ninguno de los pacientes durante el periodo de estudio.

20 Se reconoce que el crecimiento de uña nueva toma tiempo. La uña a manera de informe crece continuamente al nivel de 3-4 milímetros (mm) al mes (0.112 a 0.132 mm al día), de esta manera se requieren unos 4.5-5 meses para una renovación completa de la uña. También se reconoce que la velocidad del crecimiento de uña es distinta entre los individuos así como agrupaciones de edad (el 25 crecimiento de uña es más rápido en la juventud), y que ciertos

48
47

desordenes de salud y medicaciones pueden afectar el nivel de crecimiento. Por eso, la evaluación micológica se evaluó como el criterio de eficacia principal de objetivo más apropiado para pronosticar mejor la completa eficacia clínica futura. La eficacia de la
5 composición anti-fúngica para uñas de doble acción de un tipo de dos revestimientos dentro del periodo de estudio a corto plazo se evaluó como segura y efectiva para mejorar onicomycosis de intensidad variable.

EJEMPLO 2:

10 La absorción de agente anti-fúngico por un sustrato de uña se evaluó *in vitro* utilizando cortes de uña humana reunidos de un individuo. Los cortes de uña se limpiaron y extrajeron con alcohol etil anhidro por varios días antes de aplicar el agente anti-fúngico, clorhidrato de terbinafina.

15 Aproximadamente 15mL de cuatro soluciones que contiene anti-fúngicos, cada una se preparó comprendiendo la siguiente cantidad indicada, sobre una base de volumen de composición total, clorhidrato de terbinafina, vehículo orgánico volátil (etanol), polímero hidrofílico que forma una película
20 (polivinilpirrolidona (PVP)), ó aumentador de permeación clorhidrato de dodecil-2-(N,N-dimetilamino) isopropionato (DDAIP•HCl)).

La Solución A. 10 por ciento en peso de clorhidrato de terbinafina en alcohol etil anhidro.

La Solución B. 10 por ciento en peso de clorhidrato de
25 terbinafina y 10 por ciento en peso de PVP (KOLLIDON® 30, BASF)

en alcohol etil anhidro.

La Solución C. 10 por ciento en peso de clorhidrato de terbinafina y 0.5 por ciento en peso de DDAIP•HCl en alcohol etil anhidro.

- 5 La Solución D. 10 por ciento en peso de clorhidrato de terbinafina y 1 por ciento en peso de DDAIP•HCl en alcohol etil anhidro.

Los cortes de uña se sumergieron por separado en aproximadamente 5 mL de cada una de la solución A, B, C, y D (proporción sólido:líquido de aproximadamente 1:10), y la absorción de terbinafina se determinó midiendo la concentración de terbinafina en la solución como una función de tiempo durante un periodo comenzando desde la inmersión hasta aproximadamente 24 horas. La medición se hizo utilizando la técnica de Cromatografía de Líquido de Desempeño Alto (HPLC) utilizando un HPLC de Alianza de Aguas. (una columna de 3.5mm 4.2x75 mm, de Simetría de Aguas C18 se equipó para las separaciones, UV 224 nm para detección, nivel de flujo 1.5mL/min, inyección 20µL). El regulador se compuso de dos partes de trietilamina y 1000 partes de agua deionizada y el pH se ajustó a pH 7 con ácido fosfórico. La composición de fase móvil fue 25 partes de regulador y 75 partes de acetonitrilo.

Como se muestra gráficamente en la FIGURA 1, una disminución inicialmente rápida en la concentración de solución de terbinafina se observó en todos los casos, la cual gradualmente se acercó al equilibrio después de aproximadamente cinco horas,

permaneciendo sustancialmente igual hasta 24 horas, indicando que se había alcanzado saturación. La absorción de la Solución A alcanzó equilibrio en menos de aproximadamente una hora, un poco más pronto que de las Soluciones B, C ó D. En todos los casos, la
5 cantidad media de absorción de terbinafina se evaluó para ser aproximadamente 5.2 mg/100 mg de uña, ó aproximadamente 5.2% sobre una base de peso de uña.

Los cortes de uña tratadas con terbinafina después se sacaron por separado de cada solución de prueba y se enjuagaron
10 con 10 mL de alcohol etil para eliminar líquido anti-fúngico de la cavidad superficial. Los cortes de uña enjuagados de cada prueba después se sumergieron por separado en otra porción de 5 mL de alcohol etil anhidro para valorar el nivel de liberación de terbinafina de la estructura de uña, determinando la concentración de clorhidrato
15 de terbinafina liberada como una función de tiempo utilizando la técnica de HPLC descrita arriba. La cantidad de clorhidrato de terbinafina inicialmente liberada de la uña, basándose en las mediciones de liberación durante un periodo de aproximadamente 48 horas, fue mayor de la uña tratada con la Solución A, que de la uña
20 tratado con la Solución B, C, ó D. Como se muestra gráficamente en la FIGURA 2, la cantidad de clorhidrato de terbinafina retenido en la uña alcanzó equilibrio en un periodo de aproximadamente 10 horas. El orden de eficacia de tratamiento fue Solución D>Solución C>Solución B>Solución A.

25 La FIGURA 3 muestra gráficamente la retención de

actualización de clorhidrato de terbinafina en las uñas tratadas con Soluciones C y D. Los datos indicaron que el polímero que forma una película en la Solución B, y el aumentador de permeación en Soluciones C y D, contribuyeron de manera benéfica a aumentar el tiempo de permanencia de terbinafina en la uña.

EJEMPLO 3:

La permeación de clorhidrato de terbinafina por cortes de uña humana como función de tiempo se comparó utilizando la Solución A y C, preparadas como en el Ejemplo 2. Se seleccionaron cortes de uña que tenían un grosor seco sustancialmente similar (+/- 5%). Un corte de uña seleccionado se sujetó siendo colocado entre dos estructuras de metal abiertas, un material de sellado se colocó entre el borde de la estructura y el extremo de la uña, y los extremos de la uña después se comprimieron para estabilizar la uña y proporcionar un asidero de uña. El asidero de uña por eso tenía una abertura para permeación y se selló contra fuga cuando la uña sujeta se colocó en una celdilla de difusión Franz horizontal como una membrana permeable. La capacidad de volumen de cada una de la celdilla de donante y celdilla de recepción fue 3 mL, y la zona de permeación de aproximadamente 78.5 mm cuadrados. La solución de donante fue la solución anti-fúngica (Solución A ó Solución C) y la solución de receptor fue alcohol etil anhidro. La solución de receptor se probó periódicamente durante un periodo de hasta aproximadamente 100 horas, y se analizó por HPLC, como en el Ejemplo 2.

52
5

La permeación acumulativa de clorhidrato de terbinafina en el receptor se muestra de manera gráfica en la FIGURA 4, e indica una permeación intensificada de clorhidrato de terbinafina a través de la uña de la Solución C conteniendo 10% de clorhidrato de terbinafina y 0.5% de DDAIP•HCl por encima de aquella de la Solución A conteniendo 10% de clorhidrato de terbinafina en alcohol etil anhidro.

EJEMPLO 4:

Este ejemplo ilustra formulaciones para composiciones de revestimiento anti-fúngico para uñas, de doble acción de un tipo de un revestimiento, (A), (B), (C), (D) y (E).

Tabla 3

<u>INGREDIENTE</u>	<u>POR CIENTO EN PESO</u>				
	(A)	(B)	(C)	(D)	(E)
Terbinafina•HCl	1	5	10	1	1
DDAIP•HCl	0.5	0.5	0.5	2.5	5
PVP, USP	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
Alcohol bencílico	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75
Etanol al 100%	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.

q.s.=cantidad suficiente

EJEMPLO 5:

Este ejemplo ilustra, en un modelo de Conejillo de Indias reconocido de dermatofitosis provocada *Trichophyton mentagrophytes* (*T. mentagrophytes*) (ATCC 24953), la eficacia fungicida y clínica *in vivo* de composiciones de revestimiento anti-fúngico para uñas, de

doble acción de un tipo de un revestimiento conteniendo cantidades variables de clorhidrato de terbinafina y de aumentador de permeación, DDAIP•HCl. Diez composiciones se prepararon teniendo las cantidades indicadas en la Tabla 4.

5

Tabla 4

Porcentaje de Peso de Ingrediente

10

15

Ejemplo	Terbinafina HCl	DDAIP•HCl	PVP, USP	Alcohol bencllico	Etanol al 100%
5(A) (control)	Nada	Nada	0.5	0.75	q.s.
5(B)	Nada	0.5	0.5	0.75	q.s.
5(C)	1	Nada	0.5	0.75	q.s.
5(D)	5	Nada	0.5	0.75	q.s.
5(E)	10	Nada	0.5	0.75	q.s.
5(F)	1	0.5	0.5	0.75	q.s.
5(G)	1	2.5	0.5	0.75	q.s.
5(H)	1	5	0.5	0.75	q.s.
5(I)	5	0.5	0.5	0.75	q.s.
5(J)	10	0.5	0.5	0.75	q.s.

Los procedimientos del protocolo de evaluación *in vivo* utilizados fueron de acuerdo con la Ley de Asistencia Animal, la Guía para el Cuidad y Uso de Animales de Laboratorio, y la Oficina de Asistencia Animal de Laboratorio. El protocolo también fue aprobado por la Comisión de Uso y Cuidado Animal Institucional (IACUC), y se siguieron los Principios de IACUC. La evaluación se llevó a cabo en el Centro para Micología Médica y Laboratorio de Referencia de

25

Micología de Universidad Case Western Reserve, Cleveland, OH.

Conejillos de Indias albinos machos Harlan-Sprague-Dawley (San Diego, CA) teniendo un peso corporal de aproximadamente 400 a aproximadamente 450 gramos se aclimataron por un mínimo de cinco días antes de su uso. Los controles ambientales para el cuarto de animal se establecieron para mantener una temperatura en la escala de aproximadamente 16 a aproximadamente 22°C, una humedad relativa en la escala de aproximadamente 30 a aproximadamente 70%, y un ciclo oscuro de 12 horas/luminoso de 12 horas. Los Conejillos de Indias son naturalmente susceptibles a infección de dermatofito y no necesitan manipulación especial, tal como inmunosupresión.

Cada Conejillo de Indias de prueba se anestesió con una inyección intramuscular (IM) de 0.1 ml de un cóctel anestésico de xilazina, ketamina y acepromazina (3:3:1 por volumen). Utilizando una afeitadora eléctrica, se esquiló cerda del lado izquierdo del lomo del Conejillo de Indias. Se dio un afeitado más cercano con una maquinilla de afeitar. Utilizando una plantilla, una zona de piel afeitada de aproximadamente 2.5 X2.5 cm² cuadrados se marcó en cuadrantes, y la zona de piel marcada se desgastó con papel de lija de arenisca fina estéril. El Conejillo de Indias después se infectó de manera tópica frotando a fondo hacia la piel desgastada una suspensión de célula de *T. mentagrophytes*, (ATCC 24953).

La suspensión de *T. mentagrophytes* se preparó subcultivando *T. mentagrophytes* (de reservas congeladas) sobre placas

(Difco Laboratories) de Agar de Dextrosa de Papa (PDA) e incubando las placas a una temperatura de aproximadamente 30°C por un periodo de aproximadamente cinco a aproximadamente siete días. Las colonias se rasparon de la placa utilizando solución salina estéril (NaCl 0.85%). Después de lavarse tres veces con solución salina estéril, los conidios se volvieron a suspender en solución salina estéril. Una dilución de diez pliegues de suspensión de conidios se preparó y calculó utilizando un hemacitómetro. Una suspensión activa de conidios se preparó en una concentración final de 1×10^7 Unidades que Forman una Colonia (CFU) por 100 microlitros de solución salina normal. Los cálculos inoculo de la dilución de diez pliegues de suspensión conidial activa de *T. mentagrophytes* se inspeccionó poniendo en placa la suspensión hacia medios (Difco Laboratories) de Agar de Dextrosa Sabouraud, incubando la placa a una temperatura de aproximadamente 30°C por un periodo de aproximadamente tres a aproximadamente cuatro días, y después determinando los cálculos de colonia.

Tres días después de la inoculación e infección con el dermatofito, cada uno de los Conejillos de Indias se trató, una vez al día por un periodo de siete días, con 0.1 mL/aplicación de una de las composiciones de revestimiento para uñas seleccionada, 5(A-J), enumeradas en la Tabla 4. Tres días después de la terminación del periodo de prueba de siete días, se examinó eficacia micológica y clínica.

La eficacia micológica se examinó removiendo las

muestras de cerda con un fórceps estéril de cuatro cuadrantes, (10 cerdas respectivamente por cuadrante). Las muestras de cerda se colocaron en un cuadrante correspondiente sobre una placa de Agar de Dextrosa de Papa y se incubaron a una temperatura de
5 aproximadamente 30°C por aproximadamente dos días. Después del periodo de dos días de incubación, el crecimiento fúngico en la raíz de la cerda se examinó bajo un microscopio de esteroscopia. La eficacia de una composición de prueba al reducir el número de muestras de cerda micológicamente positiva por grupo de animal
10 tratado se expresó como porcentaje de eficacia relativo al grupo de control no tratado de animales utilizando la siguiente fórmula: % de eficacia = $100 - (T \times 100 / K)$, en donde T = cerda positiva en el grupo de prueba y K = cerda positiva en el grupo de control no tratado.

Cuatro Conejillos de Indias se sometieron prueba con la
15 composición del Ej. 5(A) como un grupo de (control de vehículo) de placebo (Grupo 1), cinco Conejillos de Indias se sometieron a prueba con cada una de las formulaciones de ejemplo (Ejs. 5(B-J) que se muestran en la Tabla 4, (identificados como Grupos 2-10 respectivamente), y un grupo de cuatro Conejillos de Indias se
20 mantuvo como un grupo de control infectado (Grupo 11).

Las cerdas de los Conejillos de Indias de control, infectados (Grupo 11) mostraron crecimiento de filamentos fúngicos indicando invasión de raíces de cerda. Una invasión sustancialmente similar de raíces de cerda se observó en los Conejillos de Indias
25 infectados tratados con placebo (Grupo 1) y con la composición libre

de medicamento del Ej. 5(B) (Grupo 2). Todas las composiciones que contienen terbinafina HCl, Ejs. 5 (C-J), tuvieron eficacia micológica demostrada por la ausencia de elementos fúngicos en la cerda.

La eficacia clínica se valoró examinando cambios locales en la apariencia de la piel y re-crecimiento de cerda en los lugares de prueba, utilizando los siguientes criterios de resultado numérico: 0 = sin lesiones; 1= pocos lugares ligeramente ericemados sobre la piel; 2= color bien definido, creciendo con cerdas erizadas; 3 = zonas grandes de incrustación de color marcado, escamas, partes calvas, ulceradas en lugares; 4= daño parcial la capa de piel y pérdida de cerda; y 5= daño extenso a la capa de piel y pérdida completa de cerda del lado de la infección. La valoración de evaluación clínica en el cambio de resultados por grupo de animal tratado se expresó como un porcentaje relativo al grupo de control no tratado de animales utilizando la siguiente fórmula: $\% \text{ de eficacia} = 100 - (T \times 100/K)$, en donde T= resultados en el grupo de prueba y K = resultados en el grupo de control no tratado.

Los Conejillos de Indias de control infectados (Grupo 11) mostraron partes de pérdida de cerda y ulceradas fácilmente visibles ó piel escamosa. Se observaron lesiones sustancialmente similares en los Conejillos de Indias del Grupo 1 tratados con el placebo, Ej. 5(A), y los Conejillos de Indias del Grupo 2 tratados con la composición libre de medicamento, Ej. 5(B). Todas las composiciones que contienen terbinafina, Ejs. 5(C-J) tuvieron eficacia clínica, basándose en una apariencia mejorada de la piel demostrado por piel

más saludable y re-crecimiento de cerda en los Conejillos de Indias de Grupos 3-10 comparado con aquellos Conejillos de Indias tratados con control (vehículo) de placebo y composición libre de medicamento, Ejs. 5(A-B). Se evaluó eficacia clínica mejorada en una
5 concentración de medicamento de aproximadamente 1 % en peso (Ej. 5(C)) y en una concentración de aumentador de permeación DDAIP de aproximadamente 0.5 % en peso (Ej. 5(F)), porque incrementar el contenido de medicamento ó incrementar el contenido de aumentador de permeación no proporcionó un incremento benéfico adicional en la
10 eficacia clínica.

Al final del estudio, todos los animales sobrevivientes se sacrificaron a través de una inyección intravenosa de una solución de eutanasia y se dispusieron al Centro de Recursos Animales para incineración.

15 **EJEMPLO 6:**

Este ejemplo ilustra *in vitro* la permeabilidad de una composición de revestimiento anti-fúngico para uñas, de doble acción de un tipo de un revestimiento conteniendo clorhidrato de terbinafina a través de queratina dura, utilizando un modelo de queratina de
20 pezuña de animal (pezuña de caballo) y una prueba de difusión de placa de agar.

Tres discos, (I, II, III) se cortaron de queratina de pezuña de caballo a un grosor en la escala de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 1 milímetro (mm) (Disco I); un grosor en la escala
25 de aproximadamente 1.1 a aproximadamente 1.5 mm (Disco II); y

grosor en la escala de aproximadamente 1.6 a aproximadamente 2 milímetros (mm) (Disco III). Los extremos laterales y una cara de cada disco se revistió con Vaselina para evitar filtración del medicamento anti-fúngico durante evaluación de difusión de agar
5 dejando la cara opuesta expuesta.

En una evaluación de prueba de difusión, tres soluciones de revestimiento anti-fúngico distintas, 6(A), 6(B), 6(C), se prepararon, respectivamente conteniendo 25 mg/ml, 0.5 mg/ml, y 1 mg/ml cantidades de clorhidrato de terbinafina en dimetilsulfóxido
10 (DMSO). Cada solución de revestimiento anti-fúngico se aplicó a la cara expuesta de cada disco de pezuña seleccionado (I, II, III). La cara anti-fúngicamente revestida del disco de pezuña después se colocó en contacto con una placa de agar sembrada con césped de suspensión conidial de *T. mentagrophytes* (ATCC 24953) en una
15 concentración de 5×10^5 , y se incubó por un periodo de aproximadamente ocho horas. La zona de inhibición (diámetro de zona que permanece limpia, es decir, sin crecimiento) después se midió en milímetros (mm).

Los resultados mostraron que, en todas las
20 concentraciones de clorhidrato de terbinafina, se llevó a cabo difusión a través de la pezuña y que la permeación conservó bioactividad. Las zonas medidas de inhibición en general fueron inversamente proporcionales en diámetro para el grosor del disco de pezuña. El disco de pezuña II teniendo un grosor en la escala de
25 aproximadamente 1.1 a aproximadamente 1.5 mm se evalúa parecido

al grosor de uñas humanas.

EJEMPLO 7:

Este ejemplo simula el uso clínico de una composición de revestimiento anti-fúngico para uñas, de doble acción de un tipo de un
5 revestimiento en uñas humanas utilizando el modelo de pezuña de caballo descrito en el Ejemplo 6.

El procedimiento general para simular el uso clínico es como sigue: La pezuña de caballo se limpia y lava tres veces con regulador. Las partes de pezuña de caballo teniendo un grosor de
10 aproximadamente 100 micrómetros se cortan utilizando una cuchilla de Árbol y se esterilizan por autoclave. Las partes de pezuña individuales después se revisten con una composición de revestimiento para uñas seleccionada conteniendo la cantidad de clorhidrato de terbinafina e aumentador de permeación como se
15 muestra en las Composiciones 7 (A-H) de la Tabla 5, y se dejan en contacto con la composición de revestimiento para uñas. Para comparación, las partes de pezuña de caballo se ponen en contacto de manera similar con un esmalte de uñas tópico comercial, PENLAC™ conteniendo el anti-fúngico sintético, ciclopirox, (Ej. 7(I)).
20 Las partes de pezuña tratadas después cada una se coloca en una placa de agar sembrada con un césped de suspensión conidial de *T. mentagrophytes* (ATCC 24953) en una concentración de 5×10^5 , y se incuban por un periodo de aproximadamente cuatro días a una temperatura de aproximadamente 35°C. La zona de inhibición
25 después se midió.

60

Tabla 5
Porcentaje de Peso de Ingrediente

	Ejemplo	Terbinafina HCl	DDAIP•HCl	PVP, USP	Alcohol bencillico	Etanol al 100%
5	7(A)	1	Nada	0.5	0.75	q.s.
	7(B)	5	Nada	0.5	0.75	q.s.
	7(C)	10	Nada	0.5	0.75	q.s.
	7(D)	1	0.5	0.5	0.75	q.s.
	7(E)	1	2.5	0.5	0.75	q.s.
	7(F)	1	5	0.5	0.75	q.s.
10	7(G)	5	0.5	0.5	0.75	q.s.
	7(H)	10	0.5	0.5	0.75	q.s.
	7(I)	Solución Tópica de Solución de Esmalte de Uñas PENLAC™ Comparativa al 8%				

Nota: Ej. 7(I) contiene 80 mg de ciclopirox en una base de solución
15 consistiendo de acetato etil, NF; y monoéster butil de
poli[metilviniléter/ácido maléico] en alcohol isopropil (Dermik
Laboratories, Inc.).

EJEMPLO 8:

20 Este ejemplo ilustra la actividad fungicida de
composiciones de revestimiento anti-fúngico para uñas, de doble
acción de un tipo de un revestimiento conteniendo clorhidrato de
terbinafina y, como un aumentador de permeación, DDAIP•HCl, contra
tres cepas del dermatofito *Trichophyton rubrum* (*T. rubrum*), nueve
cepas del dermatofito *Trichophyton mentagrophytes* (*T.*
25 *mentagrophytes*), y diez cepas de la levadura *Candida albicans* (*C.*

albicans).

Las composiciones de revestimiento para uñas que contienen clorhidrato de terbinafina, Ejs. 8(A), 8(B), y control libre de medicamento, Ej. 8(C) se prepararon teniendo las cantidades que se muestran en la Tabla 6 y eficacia fungicida comparada contra aquella de una composición comercial, Ej. 8(D): Solución Tópica de Solución de Esmalte de Uñas PENLAC™ al 8% (Conteniendo ciclopirox).

Tabla 6
Porcentaje de Peso de Ingrediente

10

Ejemplo	Terbinafina HCl	DDAIP•HCl	PVP, USP	Alcohol bencílico	Etanol al 100%
8(A)	1	Nada	0.5	0.75	q.s.
8(B)	1	0.5	0.5	0.75	q.s.
8(C)	Nada	0.5	0.5	0.75	q.s.
8(D)	Solución Tópica de Solución de Esmalte de Uñas PENLAC™ Comparativa al 8%				

15

Nota: Ej. 8(D) contiene 80 mg de ciclopirox en una base de solución consistiendo de acetato etil, NF; y monoéster butil de poli[metilviniléter/ácido maléico] en alcohol isopropil (Dermik Laboratories, Inc.).

20

Se evaluó eficacia fungicida, basándose en concentración inhibitoria mínima (MIC) y concentración fungicida mínima (MFC) del medicamento, utilizando una prueba de microdilución de caldo, así como una prueba de placa de difusión de agar, midiendo las zonas de inhibición.

25

El método de microdilución de caldo fue una modificación de un método estándar NCCLS M38-A para la prueba de susceptibilidad de hongos filamentosos que forman un conidio de la Comisión Nacional para Estándares de Laboratorio Clínicos (NCCLS).

5 El método modificado se desarrolló en el Centro para Micología Médica, Hospitales de Universidad de Cleveland, OH, basándose en el método descrito en Jessup, *et al.*, "Antifungal Susceptibility Testing of Dermatophytes: Establishing a Medium for Inducing Conidial Growth and Evaluation of Susceptibility of Clinical Isolates," *Journal of*
10 *Clinical Microbiology*, 38, 341-344, publicado por la Sociedad Americana de Microbiología (2000), los descubrimientos del cual se incorporan en la presente por referencia. Basándose en un estudio multicentro de la reproducibilidad del método modificado para someter a prueba los dermatofitos, se ha propuesto la adopción del método
15 modificado como una enmienda al estándar NCCCLS M38-A. El método modificado se describe abajo.

Aislamientos de dermatofito se sub-cultivan hacia Agar de Dextrosa de Papa (PDA) y se incuban a una temperatura de aproximadamente 30°C por un periodo de aproximadamente 4 a
20 aproximadamente 5 días ó hasta se produce una buena conidiación. Los aislamientos de *T.rubrum* se sub-cultivan hacia agar de cereal (harina de avena) en vez de PDA para provocar la producción de conidios. Una suspensión de conidios en solución salina estéril se hace fregando suavemente la superficie de colonia con un estropajo
25 estéril. La suspensión se permite estabilizar por aproximadamente 5

a aproximadamente 10 minutos y los conidios se calculan utilizando un hemocitómetro. Suspensiones activas de conidios se preparan en 10 ml de medio RPMI 1604 (Difco Laboratories) para una concentración final de 1 a 3 X 10³ CFU/ml. Controles de levadura se sub-cultivan hacia PDA y se incuban a una temperatura de aproximadamente 35 °C por aproximadamente 48 horas. Inocula de levadura se preparan para una concentración final de 0.5 a 2.5 X10³ CFU/ml. Para prueba de MIC, cada depósito de concentración de medicamento y depósito de control de crecimiento se inocula con 100 microlitros de suspensión de celdilla, y el volumen final en cada depósito de microdosificación es 200 microlitros. Las placas de dermatofito se incuban a una temperatura de aproximadamente 35°C por 4 días (controles de levadura por 48 horas). Las placas se examinan de manera visual para 50% y 80% de inhibición de crecimiento comparado con el control de crecimiento, y resultados de MIC se registran en microgramos (µg)/ml. El punto final de MIC en general se define como la concentración más baja que inhibió el 80% de crecimiento fúngico comparado con el control de crecimiento. Para llevar a cabo la prueba de MFC, 100 µl se remueve de cada depósito de microdosificación sin crecimiento visible y se sub-cultiva hacia placas de Agar de Dextrosa de Papa. La concentración más baja para producir <1-2 colonias se considera el MFC. (Inóculo removido de los depósitos de microdosificación se raya para aislamiento- no hay zonas de inhibición).

Para la prueba de MIC, una dilución de caldo se lleva a

cabo en depósitos de microdosificación con RPMI 1064 como el diluyente. La prueba de MFC se lleva a cabo sub-cultivando los depósitos de microdosificación de la prueba de MIC.

Para la prueba de difusión de agar, el inóculo
5 estandarizado de conidios se aplica a la superficie de una placa de Agar de Dextrosa de Papa y se permite secar. Los depósitos después se cortan dentro del agar y la composición de prueba se pone dentro de los depósitos y se permite difundir y la actividad anti-fúngica se
10 manifiesta por zonas de inhibición de crecimiento (es decir, zona permaneciendo limpia, sin crecimiento) sobre la superficie de las placas medidas en milímetros (mm) de diámetro.

Una prueba de difusión de agar se llevó a cabo utilizando placas de Agar de Dextrosa de Papa sembradas con un césped de suspensión conidial en una concentración de 5×10^5 CFU/ml. Las
15 placas se inocularon por separado con composiciones de prueba no diluidas de Ejs. 8(A-D) agregando 200µl de composiciones de prueba no diluidas a depósitos cortados dentro del agar y se permitieron difundir. Las placas inoculadas después se incubaron en aproximadamente 35°C por 4 días para dermatofitos y 48 horas para
20 levadura. La escala y diámetro medio en medición de milímetros (mm) de la Zona de pruebas de (Zona) de Inhibición de las composiciones de uña en la Tabla 6 se resumen en la Tabla 6-abajo.

66
65

TABLA 6-A

Organismo	Ej. 8(A) Zona (mm)	Media	Ej. 8(B) Zona (mm)	Media	Ej.8(C) Zona (mm)	Media	Ej.8(D) Zona (mm)	Media
	Escala		Escala		Escala		Escala	
5 <i>T. mentagrophytes</i> , n=9	95-100	97.9	95-100	97.4	13-18	16	30-36	32.3
<i>T. rubrum</i> , n=3	55-100	84.3	50-98	81	16-18	17.3	30-34	32
<i>C. albicans</i> , n=10	19-30	23.7	18-30	23.8	0-10	8.5	18-30	25.1

Los datos en la Tabla 6-A muestran que las composiciones de revestimiento para uñas que contienen terbinafina, Ejs. 8(A) y 8(B) fueron activos de manera fungicida contra los tres organismos y sustancialmente equivalentes en actividad para unos y otros. La composición libre de medicamento Ej. 8(C) se evaluó sustancialmente ineficaz contra la levadura, y débilmente efectiva contra los dos hongos dermatofílicos, indicando que tal actividad fue posiblemente atribuida a efectos antimicrobianos contribuidos por alcohol bencílico y etanol. Las composiciones de revestimiento para uñas que contienen terbinafina se evaluaron aproximadamente tres veces más eficaces contra los hongos dermatofílicos, *T.mentagrophytes*, y *T. rubrum*, que el esmalte de uñas que contiene ciclopirox comercial, y fueron sustancialmente equivalentes al esmalte de uñas comercial contra la levadura, *C. albicans*.

EJEMPLO 9:

La actividad fungicida de clorhidrato de terbinafina contra los hongos dermatofílicos, *T. mentagrophytes*, (ATCC 24953), se

ilustra en la prueba de dilución de caldo de NCCLS modificado descrito en el Ejemplo 8, basándose en concentración inhibitoria mínima (MIC) y concentración fungicida mínima (MFC) así como una prueba de placa de difusión de agar midiendo las zonas de inhibición.

5 Una composición de placebo, Ej. 9(A), dos composiciones de revestimiento para uñas que contienen clorhidrato de terbinafina, Ejs. 9(B) y 9(C), y una composición comparativa libre de medicamento, Ej. 9(D) se prepararon teniendo las cantidades que se muestran en la Tabla 7. También se prepararon soluciones solubles
10 de dimetilsulfóxido (DMSO) de clorhidrato de terbinafina, del aumentador de permeación, DDAIP•HCl, y combinaciones de los mismos (Ejs. 9(E-H) en las cantidades que también se muestran en la Tabla 7. Se incluyó para comparación, la solución de Esmalte de Uñas comercial PENLAC™.

15

Tabla 7

Porcentaje de Peso de Ingrediente

20

Ejemplo	Terbinafina HCl	DDAIP•HCl	PVP, USP	Alcohol bencillico	Etanol al 100%
9(A) (control)	Nada	Nada	0.5	0.75	q.s.
9(B)	1	0.5	0.5	0.75	q.s.
9(C)	1	Nada	0.5	0.75	q.s.
9(D)	Nada	0.5	0.5	0.75	q.s.
9(E)	Nada	1 mg/ml en DMSO	Nada	Nada	Nada
9(F)	1 mg/ml en DMSO	Nada	Nada	Nada	Nada
9(G)	1 µg/ml en DMSO	Nada	Nada	Nada	Nada
9(H)	1 µg/ml en DMSO	1 µg/ml en DMSO	Nada	nada	Nada
9(I)	Solución Tópica de Solución de Esmalte de Uñas PENLAC™ Comparativa al 8%				

25

Nota: Ej. 9(1) contiene 80 mg de ciclopirox en una base de solución consistiendo de acetato etil, NF; alcohol isopropil, USP; y monoéster butil de poli[metilviniléter/ácido maléico] en alcohol isopropil (Dermik Laboratories, Inc.).

5 La prueba de MCI se determinó utilizando el
procedimiento de dilución de caldo descrito en el Ejemplo 8 llevado a
cabo en depósitos de microdosificación con RPMI 1604 como el
diluyente. Las diluciones consecutivas de cada composición de
prueba se hicieron en diluyente RPMI, y después 100 µl de
10 composición de prueba no diluida y de cada composición diluida se
agregó a un depósito de microdosificación respectivo. La suspensión
condial (100 µl) después se agregó a cada depósito y las placas se
incubaron a una temperatura de incubación de aproximadamente 35°C
para un periodo de incubación de 4 días para dermatofitos, y 48 horas
15 para levaduras. Para determinación de MFC, la composición de
prueba no diluida se agregó a depósitos cortados dentro del agar y se
permitió difundir. El punto final de MIC fue la concentración más baja
que inhibió 80% del crecimiento fúngico comparado con el control de
crecimiento. El punto final de MFC fue la concentración más baja
20 para producir 1-2 colonias. La zona de alcance de inhibición se midió
(diámetro de zona permaneciendo limpia, es decir, sin crecimiento).

La zona de inhibición (tamaño de diámetro en mm), y los
factores de dilución para las pruebas de MIC y de MFC obtenidos con
cada una de las composiciones se muestra en la Tabla 7-A

Tabla 7-A

	Ejemplo No.	Tamaño de Zona (mm)	Dilución (Composición:Diluyente)	
			MIC	MFC
5	9(A)	Cero	1:32	1:16
	9(B)	80	>1:512	>1:512
	9(C)	82	>1:512	>1:512
	9(D)	Cero	1:64	1:32
	9(E)	Cero	1:32	1:4
	9(F)	80	>1.512	>1.512
10	9(G)	18	0.03 µg/ml	0.125 µg/ml
	9(H)	18	0.03 µg/ml	0.125 µg/ml
	9(I)	33	>1:512	>1.512

Las composiciones de revestimiento para uñas que contienen terbinafina, Ejs. 9(B) y 9(C) fueron fungicidas en la dilución más alta (>1:512). Las composiciones libres de terbinafina, Ejs. 9(A) y 9 (D) fueron débilmente fungicidas, basándose en pruebas de MIC, pero no produjeron zona de inhibición, indicando que cualquier efecto inhibitorio fue posiblemente atribuible principalmente a alguna contribución antimicrobiana del alcohol bencílico y etanol en el vehículo. Las composiciones que contienen terbinafina fueron evaluadas aproximadamente 2.4 veces tan eficaces como el esmalte de uñas comercial, Ej. 9(I), en concentraciones de volumen equivalentes, basándose en la zona de inhibición. El esmalte de uñas comercial fue comparable a las composiciones que contienen terbinafina, basándose en pruebas de MIC y MFC. Se encontró cierta

dificultad con el esmalte de uñas comercial en las concentraciones más altas debido a la evaporación del vehículo de esmalte y endurecimiento del esmalte en el depósito de microdosificación.

En el solvente de DMSO, la eficacia fungicida en una dilución de >1:512 de clorhidrato de terbinafina en 1 mg/ml de concentración fue otra vez confirmada por Ej. 9(F), con a lo sumo cierta eficacia débil del aumentador de permeación solo (Ej. 9 (E)) basándose en MIC. En una concentración de clorhidrato de terbinafina de 1 µl/ml, la eficacia fungicida del clorhidrato de terbinafina fue sustancialmente equivalente con ó sin el aumentador de permeación presente (Ejs. 9(G), 9(H)).

Lo anteriormente mencionado tiene la intención de ser ilustrativo de la presente invención, pero sin limitar. Numerosas variaciones y modificaciones se pueden llevar a cabo sin apartarse del verdadero espíritu y ámbito de la invención.

24
70

REIVINDICACIONES

1. Una composición de revestimiento anti-fúngico para uñas de doble acción comprendiendo;

una cantidad fungicida efectiva de un agente anti-fúngico;

5 una cantidad que aumenta la permeación de un aumentador de permeación, sustancialmente no volátil seleccionado del grupo que consiste de un N,N-di(C₁-C₈) alquilamino sustituido, éster carboxílico (C₂-C₁₈) aquil (C₄-C₁₈) ó sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de los mismos, un alcohol
10 farmacéuticamente aceptable, y mezclas de los mismos;

una cantidad que forma una película de un polímero hidrofílico; y

un vehículo orgánico volátil, farmacéuticamente aceptable,

15 la composición proporcionando un revestimiento fungicida, sustancialmente soluble en agua al poner en contacto con una uña infectada ó susceptible a infección fungicida para mejorar ó prevenir infección fúngica de la misma.

2. La composición de revestimiento anti-fúngico para
20 uñas según la reivindicación 1 caracterizada porque el agente anti-fúngico se selecciona del grupo que consiste de alilamina y anti-fúngicos de azol.

3. La composición de revestimiento anti-fúngico para uñas según la reivindicación 1 caracterizada porque el agente anti-
25 fúngico es una alilamina.

4. La composición de revestimiento anti-fúngico para uñas según la reivindicación 1 caracterizada porque el agente anti-fúngico es clorhidrato de terbinafina.

5. La composición de revestimiento anti-fúngico para uñas según la reivindicación 1 caracterizada porque el aumentador de permeación consta de clorhidrato de dodecil-2-(N,N-dimetilamino) isopropionato.

6. La composición de revestimiento anti-fúngico para uñas según la reivindicación 1 caracterizada porque el aumentador de permeación consta de un alcohol aromático.

7. La composición de revestimiento anti-fúngico para uñas según la reivindicación 6 caracterizada porque el alcohol aromático es alcohol bencílico.

8. La composición de revestimiento anti-fúngico para uñas según la reivindicación 1 caracterizada porque el polímero hidrofílico se selecciona del grupo que consiste de un polímero que consta de una unidad de monómero de vinilpirrolidona, una goma, y una resina.

9. La composición de revestimiento anti-fúngico para uñas según la reivindicación 1 caracterizada porque el polímero hidrofílico consta de una unidad de monómero de vinilpirrolidona seleccionado de un homopolímero del mismo, un copolímero del mismo, y un complejo del mismo.

10. La composición de revestimiento anti-fúngico para uñas según la reivindicación 1 caracterizada porque el polímero

hidrofflico es un polivinilpirrolidona.

11. La composición de revestimiento anti-fúngico para uñas según la reivindicación 1 caracterizada porque el vehículo es un alcohol que tiene 2 a aproximadamente 5 átomos de carbono.

5 12. La composición de revestimiento anti-fúngico para uñas según la reivindicación 1 caracterizada porque el vehículo es etanol.

10 13. La composición de revestimiento anti-fúngico para uñas según la reivindicación 1 caracterizada porque el agente anti-fúngico está presente, sobre una base de peso de composición total, en una cantidad en la escala de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 20 por ciento en peso.

15 14. La composición de revestimiento anti-fúngico para uñas según la reivindicación 1 caracterizada porque el agente anti-fúngico está presente, sobre una base de peso de composición total, en una cantidad en la escala de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 15 por ciento en peso.

20 15. La composición de revestimiento anti-fúngico para uñas según la reivindicación 1 caracterizada porque el agente anti-fúngico es clorhidrato de terbinafina.

25 16. La composición de revestimiento anti-fúngico para uñas según la reivindicación 15 caracterizada porque el clorhidrato de terbinafina está presente, sobre una base de peso de composición total, en una cantidad en la escala de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 10 por ciento en peso.

17. La composición de revestimiento anti-fúngico para uñas según la reivindicación 15 caracterizada porque el clorhidrato de terbinafina está presente, sobre una base de peso de composición total, en una cantidad en la escala de aproximadamente 1 a 5 aproximadamente 5 por ciento en peso.

18. La composición de revestimiento anti-fúngico para uñas según la reivindicación 1 caracterizada porque, sobre una base de peso de composición total, el aumentador de permeación está presente en una cantidad total en la escala de aproximadamente 0.1 a 10 aproximadamente 25 por ciento en peso.

19. La composición de revestimiento anti-fúngico para uñas según la reivindicación 1 caracterizada porque, sobre una base de peso de composición total, el aumentador de permeación presente es aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10 por ciento en peso de clorhidrato de dodecil-2-(N,N,dimetilamino) isopropionato y aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10 por ciento en peso de alcohol bencílico.

20. La composición de revestimiento anti-fúngico para uñas según la reivindicación 1 caracterizada porque, sobre una base de peso de composición total, el polímero hidrofílico está presente en una cantidad en la escala de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 5 por ciento en peso.

21. La composición de revestimiento anti-fúngico para uñas según la reivindicación 1 caracterizada porque, sobre una base de peso de composición total, el polímero hidrofílico está presente en

una cantidad en la escala de aproximadamente 0.25 a aproximadamente 1 por ciento en peso.

22. La composición de revestimiento anti-fúngico para uñas según la reivindicación 1 incluyendo un anti-infeccioso auxiliar.

5 23. Un método para mejorar ó prevenir infección fúngica de una uña del dedo del pie ó uña del dedo de la mano constando de poner en contacto una uña infectada ó susceptible a infección fungicida y tejido de piel adyacente a la misma con una composición de revestimiento para uñas según la reivindicación 1 para
10 proporcionar un revestimiento fungicida sustancialmente uniforme sobre la misma, y mantener dicho contacto por un periodo de al menos aproximadamente 0.5 horas.

24. El método según la reivindicación 23 caracterizado porque el método se lleva a cabo al menos una vez al día.

15 25. Una composición de revestimiento anti-fúngico para uñas, de doble acción, de un tipo de dos revestimientos comprendiendo:

una primera composición de revestimiento anti-fúngico conteniendo una cantidad fungicida efectiva de agente anti-fúngico
20 disperso en un vehículo orgánico volátil, farmacológicamente tolerable; y

una segunda composición de revestimiento anti-fúngico para uñas conteniendo una cantidad que forma una película de polímero hidrofílico, una cantidad fungicida efectiva de agente anti-
25 fúngico y un vehículo orgánico volátil, farmacéuticamente aceptable,

caracterizada porque cualquiera de la primera ó segunda composición de revestimiento anti-fúngico para uñas de manera opcional incluye un aumentador de permeación sustancialmente no volátil, y

5 en donde la primera composición de revestimiento anti-fúngico para uñas proporciona un primer revestimiento fungicida sobre una uña infectada ó susceptible a infección fungicida en contacto con la misma, y la segunda composición de revestimiento anti-fúngico para uñas proporciona un revestimiento de película fungicida sobre la
10 uña con el primer revestimiento anti-fúngico en contacto posterior con la misma.

26. La composición de revestimiento anti-fúngico para uñas según la reivindicación 25 caracterizada porque el agente anti-fúngico se selecciona del grupo que consiste de alilamina, anti-
15 fúngicos de azol y triazol.

27. La composición de revestimiento anti-fúngico para uñas según la reivindicación 25 caracterizada porque el agente anti-fúngico es una allamina.

28. La composición de revestimiento anti-fúngico
20 para uñas según la reivindicación 25 caracterizada porque el agente anti-fúngico es clorhidrato de terbinafina.

29. La composición de revestimiento anti-fúngico para uñas según la reivindicación 25 caracterizada porque el polímero hidrofílico se selecciona del grupo que consiste de un polímero que
25 consta de una unidad de monómero de vinilpirrolidona, una goma y

77
76

una resina.

30. La composición de revestimiento anti-fúngico para uñas según la reivindicación 25 caracterizada porque el polímero hidrofílico consta de una unidad de monómero de vinilpirrolidona
5 seleccionado de un homopolímero del mismo, un copolímero del mismo, y un complejo del mismo.

31. La composición de revestimiento anti-fúngico para uñas según la reivindicación 25 caracterizada porque el polímero hidrofílico es un polivinilpirrolidona.

10 32. La composición de revestimiento anti-fúngico para uñas según la reivindicación 25 caracterizada porque el vehículo es un alcohol que tiene 2 a aproximadamente 5 átomos de carbono.

33. La composición de revestimiento anti-fúngico para uñas según la reivindicación 25 caracterizada porque el vehículo es
15 etanol.

34. La composición de revestimiento anti-fúngico para uñas según la reivindicación 25 caracterizada porque el agente anti-fúngico está presente, sobre una base de peso de composición total, en una cantidad en la escala de aproximadamente 0.5 a
20 aproximadamente 20 por ciento en peso en la primera composición de revestimiento anti-fúngico para uñas y en una cantidad en la escala de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 15 por ciento en peso en la segunda composición de revestimiento anti-fúngico para uñas.

35. La composición de revestimiento anti-fúngico para
25 uñas según la reivindicación 25 caracterizada porque la primera

25
77

composición de revestimiento anti-fúngico para uñas consta, sobre una base de peso de composición total, aproximadamente 10 por ciento en peso de terbinafina en etanol y la segunda composición de revestimiento anti-fúngico para uñas consta de aproximadamente 20
5 partes en peso de polivinilpirrolidona, aproximadamente 3 partes en peso de terbinafina, y aproximadamente 47 partes en peso de etanol.

36. La composición de revestimiento anti-fúngico para uñas según la reivindicación 25 caracterizada porque, cuando está presente, el aumentador de permeación se selecciona del grupo que
10 consiste de un N,N-di(C₁-C₈) alquilamino sustituido, éster carboxílico (C₂-C₁₈) aquil (C₄-C₁₈) ó sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de los mismos, un alcohol farmacéuticamente aceptable, y mezclas de los mismos.

37. La composición de revestimiento anti-fúngico para
15 uñas según la reivindicación 25 además incluye un agente anti-infeccioso en cualquiera de la primera composición de revestimiento anti-fúngico y la segunda composición de revestimiento anti-fúngico.

38. Un método para mejorar ó prevenir infecciones fúngicas de una uña del dedo del pie ó uña del dedo de la mano
20 comprendiendo las etapas consecutivas de:

(a) aplicar una primera composición de revestimiento anti-fúngico para uñas que comprende una cantidad fungicida efectiva de agente anti-fúngico, un vehículo volátil farmacéuticamente aceptable, y de manera opcional un aumentador de permeación
25 sustancialmente no volátil, a una uña infectada ó susceptible a

infección fungicida y tejido de piel adyacente a la misma para proporcionar un primer revestimiento fungicida;

(b) secar el primer revestimiento fungicida hasta que la uña con el primer revestimiento fungicida esté sustancialmente seca
5 al tacto;

(c) aplicar a la uña con el primer revestimiento fungicida, sustancialmente seca una cantidad suficiente que forma un vehículo de una segunda composición de revestimiento anti-fúngico para uñas que consta de una cantidad que forma una película de
10 polímero hidrofílico, una cantidad fungicida efectiva de agente anti-fúngico, un vehículo volátil, farmacéuticamente aceptable, y de manera opcional un aumentador de permeación sustancialmente no volátil para proporcionar un revestimiento de película fungicida sustancialmente uniforme.

15 39. El método según la reivindicación 38 caracterizado porque el método se lleva a cabo al menos una vez al día.

40. El método según la reivindicación 38 caracterizado porque las etapas (a) y (b) se llevan a cabo al menos dos veces antes de la etapa (c).

20 41. El método según la reivindicación 38 caracterizado porque la primera composición de revestimiento anti-fúngico para uñas comprende, sobre una base de peso de composición total, aproximadamente 10 por ciento en peso de terbinafina en etanol; y la
25 comprende aproximadamente 20 partes en peso de

80
71

polivinilpirrolidona, aproximadamente 3 partes en peso de terbinafina, y aproximadamente 47 partes en peso de etanol.

42. El método según la reivindicación 38 caracterizado porque la primera composición anti-fúngica para uñas comprende, sobre una base de peso de composición total, aproximadamente 10 por ciento en peso de terbinafina, aproximadamente 0.5 a aproximadamente 1 por ciento en peso de clorhidrato de dodecil-2-(N,N,dimetilamino) isopropionato y el resto es etanol.

43. La composición de revestimiento anti-fúngico para uñas según la reivindicación 1 en forma envasada.

44. Un artículo de fabricación que consta de un equipo que contiene la composición envasada según la reivindicación 43.

45. La composición de revestimiento anti-fúngico para uñas según la reivindicación 25 caracterizada porque cada una de la primera y segunda composición de revestimiento anti-fúngico se envasa de manera individual.

46. Un artículo de fabricación que consta de un equipo que contiene al menos una de las composiciones envasadas según la reivindicación 45.

47. Una composición de revestimiento anti-fúngico para uñas de doble acción comprendiendo, sobre una base de peso de composición total:

aproximadamente 0.5 a aproximadamente 10 por ciento en peso de clorhidrato de terbinafina;

aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10 por ciento en

peso de clorhidrato de dodecil-2-(N,N-dimetilamino) isopropionato;

aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10 por ciento en
peso de alcohol bencílico;

aproximadamente 0.1 a aproximadamente 5 por ciento en
5 peso de polivinilpirrolidona;
y etanol que comprende el resto.

48. La composición de revestimiento anti-fúngico para
uñas según cualquiera de las reivindicaciones 1-4 caracterizada
porque el aumentador de permeación consta de clorhidrato de dodecil-
10 2-(N,N-dimetilamino) isopropionato.

49. La composición de revestimiento anti-fúngico para
uñas según cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y 48 caracterizada
porque el aumentador de permeación consta de un alcohol aromático.

50. La composición de revestimiento anti-fúngico para
15 uñas según la reivindicación 49 caracterizada porque el alcohol
aromático es alcohol bencílico.

51. La composición de revestimiento anti-fúngico para
uñas según cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y 48-50
caracterizada porque el polímero hidrofílico se selecciona del grupo
20 que consiste de un polímero que consta de una unidad de monómero
de vinilpirrolidona, una goma, y una resina.

52. La composición de revestimiento anti-fúngico para
uñas según cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y 48-51
caracterizada porque el polímero hidrofílico consta de una unidad de
25 monómero de vinilpirrolidona seleccionado de un homopolímero del

mismo, un copolímero del mismo, y un complejo del mismo.

53. La composición de revestimiento anti-fúngico para uñas según cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y 48-52 caracterizada porque el polímero hidrofílico es una
5 polivinilpirrolidona.

54. La composición de revestimiento anti-fúngico para uñas según cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y 48-53 caracterizada porque el vehículo es un alcohol que tiene 2 a aproximadamente 5 átomos de carbono.

10 55. La composición de revestimiento anti-fúngico para uñas según cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y 48-54 caracterizada porque el vehículo es etanol.

56. La composición de revestimiento anti-fúngico para uñas según cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y 48-55
15 caracterizada porque el agente anti-fúngico está presente, sobre una base de peso de composición total, en una cantidad en la escala de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 20 por ciento en peso.

57. La composición de revestimiento anti-fúngico para uñas según cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y 48-55
20 caracterizada porque el agente anti-fúngico está presente, sobre una base de peso de composición total, en una cantidad en la escala de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 15 por ciento en peso.

58. La composición de revestimiento anti-fúngico para uñas según cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y 48-57
25 caracterizada porque el agente anti-fúngico es clorhidrato de

terbinafina.

59. La composición de revestimiento anti-fúngico para uñas según la reivindicación 58 caracterizada porque el clorhidrato de terbinafina está presente, sobre una base de peso de composición total, en una cantidad en la escala de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 10 por ciento en peso.

60. La composición de revestimiento anti-fúngico para uñas según la reivindicación 58 caracterizada porque el clorhidrato de terbinafina está presente, sobre una base de peso de composición total, en una cantidad en la escala de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 por ciento en peso.

61. La composición de revestimiento anti-fúngico para uñas según cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y 48-60 caracterizada porque, sobre una base de peso de composición total, el aumentador de permeación está presente en una cantidad total en la escala de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 25 por ciento en peso.

62. La composición de revestimiento anti-fúngico para uñas según cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y 48-61 caracterizada porque, sobre una base de peso de composición total, el aumentador de permeación comprende una cantidad en la escala de 0.1 a aproximadamente 10 por ciento en peso de clorhidrato de dodecil-2-(N,N,dimetilamino) isopropionato y una cantidad en la escala de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10 por ciento en peso alcohol bencílico.

63. La composición de revestimiento anti-fúngico para uñas según cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y 48-62 caracterizada porque, sobre una base de peso de composición total, el polímero hidrofílico está presente en una cantidad en la escala de
5 aproximadamente 0.1 a aproximadamente 5 por ciento en peso.

64. La composición de revestimiento anti-fúngico para uñas según cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y 48-63 caracterizada porque, sobre una base de peso de composición total, el polímero hidrofílico está presente en una cantidad en la escala de
10 aproximadamente 0.25 a aproximadamente 1 por ciento en peso.

65. La composición de revestimiento anti-fúngico para uñas según la reivindicación 1 incluyendo un anti-infeccioso auxiliar.

66. La composición de revestimiento anti-fúngico para uñas según cualquiera de las reivindicaciones 25-26 caracterizada
15 porque el agente anti-fúngico es una alilamina.

67. La composición de revestimiento anti-fúngico para uñas según cualquiera de las reivindicaciones 25-26 y 66 caracterizada porque el agente anti-fúngico es clorhidrato de terbinafina.
20

68. La composición de revestimiento anti-fúngico para uñas según cualquiera de las reivindicaciones 25-26 y 66-67 caracterizada porque el polímero hidrofílico se selecciona del grupo que consiste de un polímero que consta de una unidad de monómero de vinilpirrolidona, una goma y una resina.
25

69. La composición de revestimiento anti-fúngico para

uñas según cualquiera de las reivindicaciones 25-26 y 66-68 caracterizada porque el polímero hidrofílico consta de una unidad de monómero de vinilpirrolidona seleccionado de un homopolímero del mismo, un copolímero del mismo, y un complejo del mismo.

5 70. La composición de revestimiento anti-fúngico para uñas según cualquiera de las reivindicaciones 25-26 y 66-69 caracterizada porque el polímero hidrofílico es un polivinilpirrolidona.

 71. La composición de revestimiento anti-fúngico para uñas según cualquiera de las reivindicaciones 25-26 y 66-68
10 caracterizada porque el vehículo es un alcohol que tiene 2 a aproximadamente 5 átomos de carbono.

 72. La composición de revestimiento anti-fúngico para uñas según cualquiera de las reivindicaciones 25-26 y 66-71 caracterizada porque el vehículo es etanol.

15 73. La composición de revestimiento anti-fúngico para uñas según cualquiera de las reivindicaciones 25-26 y 66-72 caracterizada porque el agente anti-fúngico está presente, sobre una base de peso de composición total, en una cantidad en la escala de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 20 por ciento en peso en la
20 primera composición de revestimiento anti-fúngico para uñas y en una cantidad en la escala de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 15 por ciento en peso en la segunda composición de revestimiento anti-fúngico para uñas.

 74. La composición de revestimiento anti-fúngico para
25 uñas según cualquiera de las reivindicaciones 25-26 y 66-73

86
85

caracterizada porque la primera composición de revestimiento anti-fúngico para uñas consta, sobre una base de peso de composición total, de aproximadamente 10 por ciento en peso de terbinafina en entanol y la segunda composición de revestimiento anti-fúngico para
5 uñas consta de aproximadamente 20 partes en peso de polivinilpirrolidona, aproximadamente 3 partes en peso de terbinafina, y aproximadamente 47 partes en peso de etanol.

75. La composición de revestimiento anti-fúngico para uñas según cualquiera de las reivindicaciones 25-26 y 66-74
10 caracterizada porque, cuando está presente, el aumentador de permeación se selecciona del grupo que consiste de un N,N-di(C₁-C₈) alquilamino sustituido, éster carboxílico (C₂-C₁₈) acil (C₄-C₁₈) ó sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de los mismos, un alcohol farmacéuticamente aceptable, y mezclas de los mismos.

15 76. La composición de revestimiento anti-fúngico para uñas según cualquiera de las reivindicaciones 25-26 y 66-75 además incluye un agente anti-infeccioso en cualquiera de la primera composición de revestimiento anti-fúngico y la segunda composición de revestimiento anti-fúngico.

20 77. El método según cualquiera de las reivindicaciones 38-39 caracterizado porque las etapas (a) y (b) se llevan a cabo al menos dos veces antes de la etapa (c).

78. El método según cualquiera de las reivindicaciones 38-39 y 77 caracterizado porque la primera composición de
25 revestimiento anti-fúngico para uñas comprende, sobre una base de

peso de composición total, aproximadamente 10 por ciento en peso de terbinafina en etanol; y la segunda composición de revestimiento anti-fúngico para uñas comprende aproximadamente 20 partes en peso de polivinilpirrolidona, aproximadamente 3 partes en peso de 5 terbinafina, y aproximadamente 47 partes en peso de etanol.

79. El método según cualquiera de las reivindicaciones 38-39 y 76-78 caracterizado porque la primera composición anti-fúngica para uñas comprende, sobre una base de peso de composición total, aproximadamente 10 por ciento en peso de 10 terbinafina, aproximadamente 0.5 a aproximadamente 1 por ciento en peso de clorhidrato de dodecil-2-(N,N,dimetilamino) isopropionato y el resto es etanol.

80. La composición de revestimiento anti-fúngico para uñas según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, 25-26, y 47-76 en 15 forma envasada.

81. Un artículo de fabricación que consta de un equipo que contiene la composición envasada según la reivindicación 80.

82. La composición de revestimiento anti-fúngico para uñas según cualquiera de las reivindicaciones 25-26 y 65-76 20 caracterizada porque cada una de la primera y segunda composición de revestimiento anti-fúngico se envasa de manera individual.

83. Un artículo de fabricación que consta de un equipo que contiene al menos una de las composiciones envasadas según la reivindicación 82.

25 84. La composición de revestimiento anti-fúngico para

87

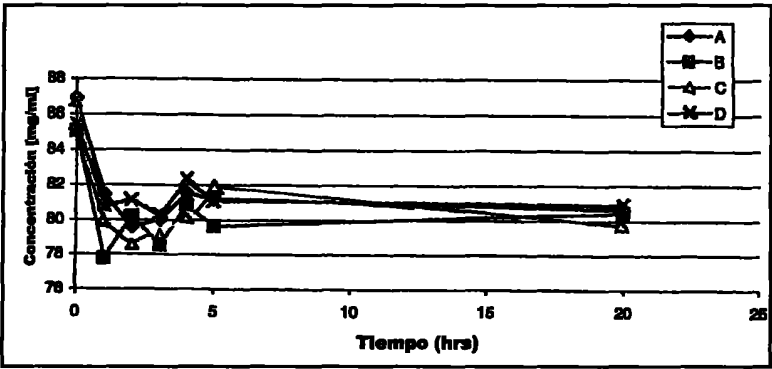
uñas según cualquiera de las reivindicaciones 1-4 conteniendo un agente aumentador de permeación de piel en una cantidad suficiente para provocar la absorción del agente anti-fúngico dentro de la piel para lograr una concentración de agente anti-fúngico en la piel

5 suficiente para actividad anti-fúngica.

85. La composición de revestimiento anti-fúngico para uñas según cualquiera de las reivindicaciones 1-4 conteniendo una cantidad efectiva de un agente aumentador de permeación de uña suficiente para provocar la absorción del agente anti-fúngico dentro

10 de la uña lograr una concentración de agente anti-fúngico en la uña suficiente para actividad anti-fúngica.

88



1/4

FIGURA 1

L - - - - -
u -
-

- - - - -
u -
-

- - - - -
u -
-

88

Cantidad calculada de terbinafina HCl dejado en la uña mg/100 mg

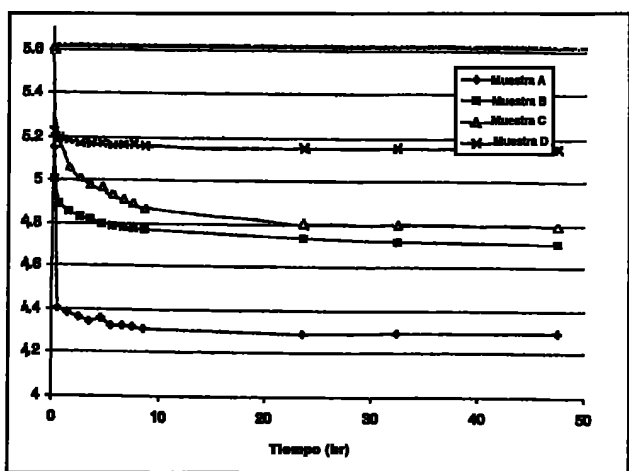


FIGURA 2

1 2 3 4 5

1 2 3 4 5

28

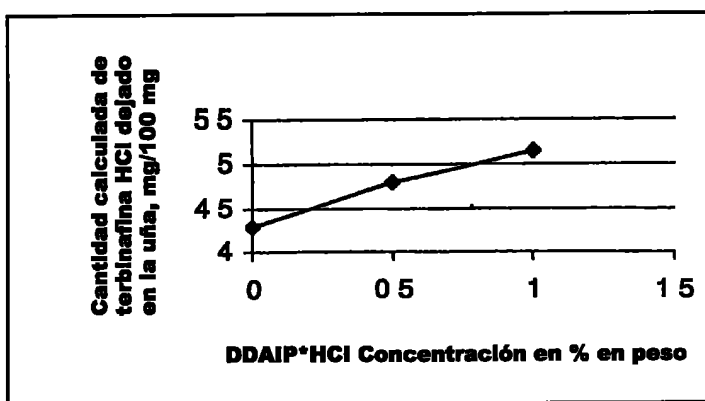
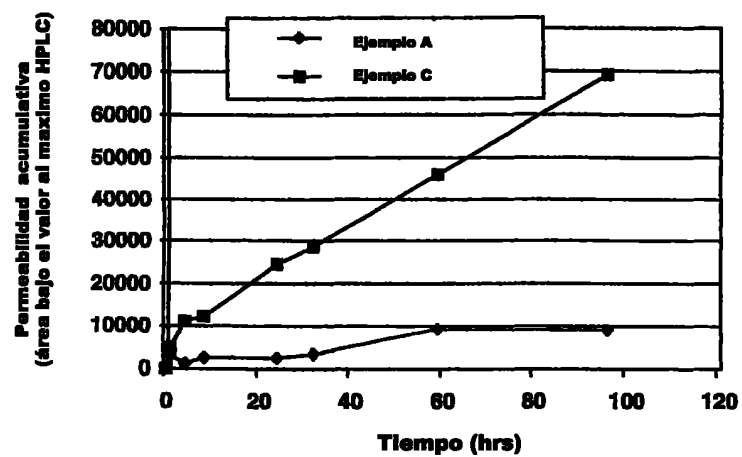


FIGURA 3

91



4/4

FIGURA 4

92

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form - PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.158)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	NMD-130 PCT
I	Title of invention	ANTIFUNGAL MAIL COAT AND METHOD OF USE
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name:	NEXMED HOLDINGS, INC.
II-5	Address:	350 Corporate Boulevard Robbinsville, New Jersey 08691 United States of America
II-6	State of nationality	US
II-7	State of residence	US
II-8	Telephone No.	(609) 208-9688
II-9	Facsimile No.	(609) 208-1868
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	KEPKA, Stanley W.
III-1-5	Address:	186 Wertsville Road Ringoes, New Jersey 08551 United States of America
III-1-6	State of nationality	US
III-1-7	State of residence	US

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

II-2	Applicant and/or Inventor	
III-2-1	This person is:	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	MO, Y. Joseph
III-2-5	Address:	One Belleview Terrace Princeton, New Jersey 08540 United States of America
III-2-6	State of nationality	US
III-2-7	State of residence	US
II-3	Applicant and/or Inventor	
III-3-1	This person is:	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	WANG, Hang-Yong
III-3-5	Address:	18 High Street East Brunswick, New Jersey 08816 United States of America
III-3-6	State of nationality	US
III-3-7	State of residence	US
II-4	Applicant and/or Inventor	
III-4-1	This person is:	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	LU, Mingqi
III-4-5	Address:	12 Fountayne Lane Lawrenceville, New Jersey 08648 United States of America
III-4-6	State of nationality	US
III-4-7	State of residence	US
II-5	Applicant and/or Inventor	
III-5-1	This person is:	applicant and inventor
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	PFISTER, William R.
III-5-5	Address:	16 Saxony Lane Robbinsville, New Jersey 08691 United States of America
III-5-6	State of nationality	US
III-5-7	State of residence	US

PCT REQUEST

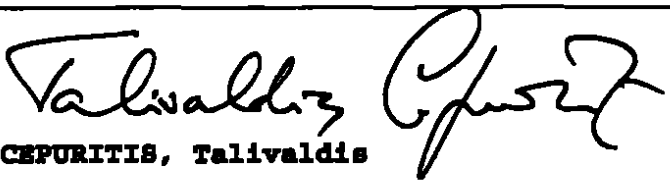
Original (for SUBMISSION)

IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	CEPURITIS, Talivaldis
IV-1-2	Address:	OLSON & HIERL, LTD. 20 North Wacker Drive 36th Floor Chicago, Illinois 60606 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	(312) 580-1180
IV-1-4	Facsimile No.	(312) 580-1189
IV-1-5	e-mail	olsonhierl.com
IV-1-6	Agent's registration No.	20,818
IV-2	Additional agent(s)	additional agent(s) with same address as first named agent
IV-2-1	Name(s)	HIERL, Michael, A. (29,807); OLSON, Arne, M. (30,203); KENNEY, Dolores, T. (31,269); DENNEUFBOURG, Daniel, J. (33,675); ROTHSTEIN, Seymour (19,369); CORN, Martin, J. (35,847); ROSS, Robert, J. (45,058); KUO, Joseph, M. (38,943); GOTTARDO, David, A. (46,736)
V	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.8(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	21 March 2003 (21.03.2003)
VI-1-2	Number	60/456,684
VI-1-3	Country	US
VI-2	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1
VII-1	International Searching Authority Chosen	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (ISA/US)

95
94

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VII-2	Request to use results of earlier search; reference to that search		
VII-2-1	Date	21 March 2003 (21.03.2003)	
VII-2-2	Number	60/456,684	
VII-2-3	Country (or regional Office)	US	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	✓
IX-2	Description	38	-
IX-3	Claims	9	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	4	-
IX-7	TOTAL	57	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-6	Fee calculation sheet	✓	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-18	other:	Check and Transmittal Letter	
IX-18	other:	General Power of Attorney	
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract	1	
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name (LAST, First)	CEPURITIS, Talivaldis	
X-1-2	Name of signatory		
X-1-3	Capacity		

96
95

97
96

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/US
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

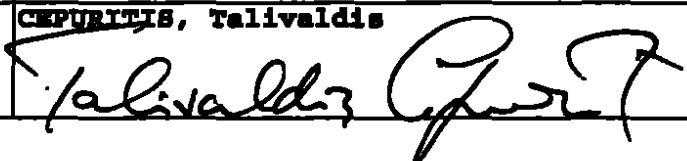
FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

Original (for SUBMISSION)

(This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	Date stamp of the receiving Office	
0-4	Form PCT/RO/101 (Annex)	
0-4-1	PCT Fee Calculation Sheet Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.158)
0-9	Applicant's or agent's file reference	
2	Applicant	
12	Calculation of prescribed fees	
12-1	Transmittal fee T	⇒ 300
12-2-1	Search fee S	⇒ 1000
12-2-2	International search to be carried out by	US
12-3	International filing fee (first 30 sheets) H	1035
12-4	Remaining sheets	27
12-5	Additional amount (Q)	11
12-6	Total additional amount I2	297
12-7	H + I2 = I	1332
12-12	EASY Filing reduction R	-74
12-13	Total International filing fee (I-R) I	⇒ 1258
12-14	Fee for priority document	
	Number of priority documents requested	1
12-15	Fee per document (Q)	20
12-16	Total priority document fee: P	⇒ 20
12-17	TOTAL FEES PAYABLE (T+S+H+P)	⇒ 2578
12-18	Mode of payment	cheque
12-20	Deposit account instructions	
	The receiving Office	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
12-20-2	Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.	✓
12-21	Deposit account No.	15-0508
12-22	Date	22 March 2004 (22.03.2004)
12-23	Name and signature	CEPURITIS, Talivaldis 

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
7 October 2004 (07.10.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/084826 A3

(51) International Patent Classification⁷: A61K 7/04, 31/445

(21) International Application Number: PCT/US2004/008618

(22) International Filing Date: 22 March 2004 (22.03.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60456,684 21 March 2003 (21.03.2003) US

(71) Applicant (for all designated States except US): NEXMED HOLDINGS, INC. [US/US]; 350 Corporate Boulevard, Robbinsville, New Jersey 08691 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): KEPKA, Stanley W. [US/US]; 186 Wertville Road, Ringoes, New Jersey 08551 (US). MO, Y. Joseph [US/US]; One Bellevue Terrace, Princeton, New Jersey 08540 (US). WANG, Hung-Yong [US/US]; 18 High Street, East Brunswick, New Jersey 08816 (US). LIU, Mingqi [US/US]; 12 Fountain Lane, Lawrenceville, New Jersey 08648 (US). PFISTER, William R. [US/US]; 16 Saxony Lane, Robbinsville, New Jersey 08691 (US).

(74) Agents: CEPURITIS, Tallvaldim et al.; OLSON & HILL, LTD., 20 North Wacker Drive, 36th Floor, Chicago, Illinois 60606 (US).

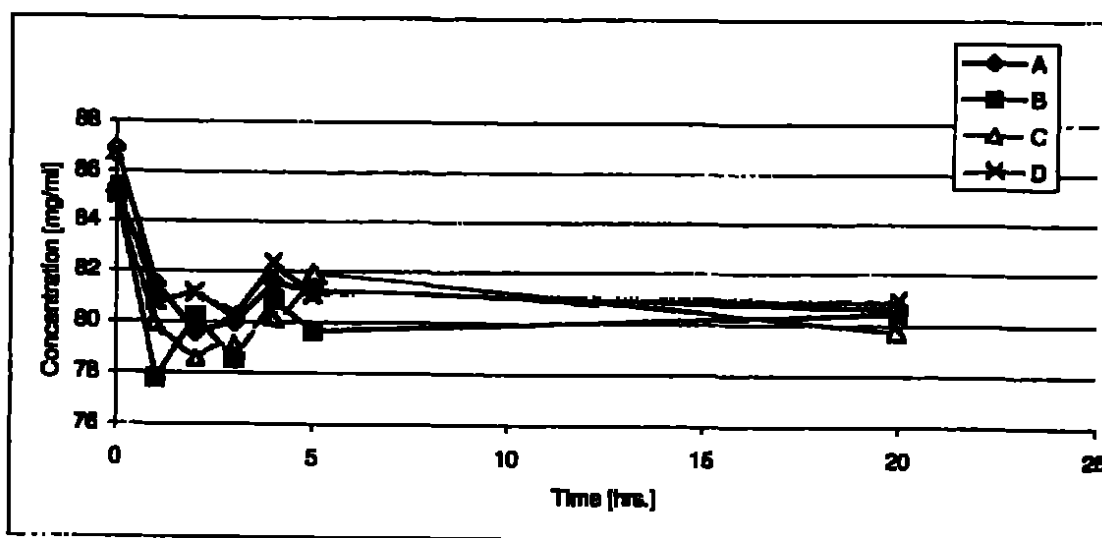
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AI, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CX, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GH, GI, GM, GR, GU, HD, HN, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, 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, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— with international search report

[Continued on next page]

(54) Title: ANTIFUNGAL NAIL COAT AND METHOD OF USE



(57) Abstract: A dual action antifungal nail coat composition and method of use for ameliorating or preventing fungal infection of the nails, and onychomycosis, in particular, is disclosed. Composition embodiments in the form of one-coat type and two-coat type suitable for daily fungicidal regimens are disclosed. A preferred antifungal nail coat composition comprises an effective fungicidal amount of antifungal agent, a permeation enhancing amount of a substantially non-volatile, permeation enhancer, a film-forming amount of a hydrophilic polymer, and a pharmaceutically acceptable, volatile carrier. The composition provides a substantially water-soluble fungicidal coating on contacting a fungally susceptible or infected nail.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US04/08618

100
99

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7) : A61K 7/04; 51/445

US CL : 424/61, 514/317

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)

U.S. : 514/317, 424/61

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01/60325 A1 (BENTLEY PHARMACEUTICALS, INC.) 23 August 2001 (23.08.2001), see entire document.	1-48, 65, 66, 77, 84 and 85
Y	US 6,019,988 A (PARAB et al.) 01 February 2000 (01.02.2000), see column 18, line 54; column 20, lines 65-67.	1-48, 65, 66, 77, 84 and 85

☐ 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 application or patent 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 reasons (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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

03 September 2004 (03.09.2004)

Date of mailing of the international search report

20 SEP 2004

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US

Commissioner for Patents

P.O. Box 1450

Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer

Phyllis G. Spivack

Telephone No. (571) 272-1600

J. Roberts for

TCP
ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL

OMPI

Oficina Internacional
SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA DE ACUERDO CON
EL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES
(TCP)

(51) Clasificación de Patentes Internacional: A61K	A2	(10) Número de Publicación Internacional: WO 2004/084828 (43) Fecha de Publicación Internacional: 07 de Octubre del 2004 (07.10.2004)
(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2004/008618		(61) Estados Designados (si menos indicado para cada clase de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
(22) Fecha de Presentación Internacional: 22 de Marzo del 2004 (22.03.2004)		
(25) Lenguaje de Presentación:	Inglés	
(26) Lenguaje de Publicación:	Inglés	
(30) Información de Prioridad: 60468,684 21 de Marzo del 2003 (21.03.2003) US		(64) Estados Designados (si menos indicado para cada clase de protección regional disponible): patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SE, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Euroelática (AM, AZ, BY, BG, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto US): NEXMED HOLDINGS, INC. [US/US]; 350 Corporate Boulevard, Robbinsville, New Jersey 08861 (US).		
(72) Inventores: e		
(75) Inventores/Solicitantes (solamente para US): KEPKA, Stanley W. [US/US]; 186 Wartville Road, Ringoes, New Jersey 08561 (US). MO, Y. Joseph [US/US]; One Bellevue Terrace, Princeton, New Jersey 08540 (US). WANG, Hang-Yang [US/US]; 18 High Street, East Brunswick, New Jersey 08816 (US). LU, Mingqi [US/US]; 12 Four-tyne Lane, Lawrenceville, New Jersey 08848 (US). PFISTER, William R. [US/US]; 18 Saxony Lane, Robbinsville, New Jersey 08861 (US).		
(74) Agentes: CEPURITIS, Tallvaldis et al.; OLSON & HIERL, LTD., 20 North Wacker Drive, 35 th Floor, Chicago, Illinois 60606 (US).		
(84) Título: REVESTIMIENTO ANTI-FÚNGICO PARA UÑAS Y MÉTODO DE USO		
(87) Resumen:		
Se describe una composición de revestimiento anti-fúngico para uñas de doble acción y método de uso para mejorar ó prevenir la infección fúngica de las uñas, y onicomicosis, en particular. Se describen las modalidades de la composición en la forma de un tipo de un revestimiento y de un tipo de dos revestimientos adecuados para ungüentos fungicidas diarios. Una composición de revestimiento anti-fúngico para uñas comprende una cantidad fungicida efectiva de agente anti-fúngico, una cantidad de un sumador de permeación, substancialmente no volátil, que aumenta la permeación, una cantidad de un polímero hidrofílico que forma una película, y un vehículo volátil substancialmente aceptable. La composición proporciona un revestimiento fungicida substancialmente soluble en agua al poner en contacto con una uña infectada ó susceptible a infección fungicida.		

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
7 October 2004 (07.10.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/084826 A2

(51) International Patent Classification⁷: A61K
(21) International Application Number: PCT/US2004/008618
(22) International Filing Date: 22 March 2004 (22.03.2004)
(25) Filing Language: English
(26) Publication Language: English
(30) Priority Data: 60456,684 21 March 2003 (21.03.2003) US
(71) Applicant (for all designated States except US): NEXMED HOLDINGS, INC. [US/US]; 350 Corporate Boulevard, Robbinsville, New Jersey 08691 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): KEPKA, Stanley W. [US/US]; 186 Wertsville Road, Ringoes, New Jersey 08551 (US). MO, Y. Joseph [US/US]; One Belleview Terrace, Princeton, New Jersey 08540 (US). WANG, Hang-Yong [US/US]; 18 High Street, East Brunswick, New Jersey 08816 (US). LU, Mingqi [US/US]; 12 Fountayne Lane, Lawrenceville, New Jersey 08648 (US). PFISTER, William R. [US/US]; 16 Saxony Lane, Robbinsville, New Jersey 08691 (US).

(74) Agents: CEPURITIS, Tallvaksila et al.; OLSON & HIERL, LTD., 30 North Wacker Drive, 36th Floor, Chicago, Illinois 60606 (US).

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

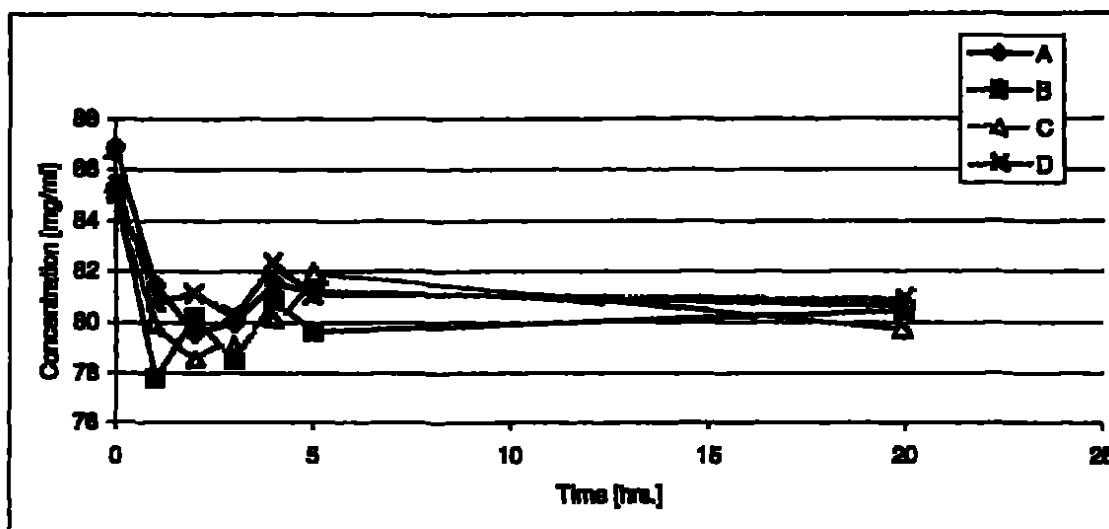
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

[Continued on next page]

(54) Title: ANTIFUNGAL NAIL COAT AND METHOD OF USE



(57) Abstract: A dual action antifungal nail coat composition and method of use for ameliorating or preventing fungal infection of the nails, and onychomycosis, in particular, is disclosed. Composition embodiments in the form of one-coat type and two-coat type suitable for daily fungicidal regimens are disclosed. A preferred antifungal nail coat composition comprises an effective fungicidal amount of antifungal agent, a permeation enhancing amount of a substantially non-volatile, permeation enhancer, a film-forming amount of a hydrophilic polymer, and a pharmaceutically acceptable, volatile carrier. The composition provides a substantially water-soluble fungicidal coating on contacting a fungally susceptible or infected nail.



For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
TALIVALDIS CEPURITIS
OLSON & HIERL, LTD.
20 NORTH WACKER DRIVE
36TH FLOOR
CHICAGO, IL 60606

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) **20 SEP 2004**

Applicant's or agent's file reference

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

NMD-130 PCT

International application No.

International filing date (day/month/year)

Priority date (day/month/year)

PCT/US04/08618

22 March 2004 (22.03.2004)

21 March 2003 (21.03.2003)

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

IPC(7): A61K 7/04, 31/445 and US Cl.: 514/317, 424/61

Applicant

NEXMED HOLDINGS, INC.

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 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/ US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer

Phyllis G. Spivack

Telephone No. (571) 272-1600

J. Roberts

Form PCT/ISA/237 (cover sheet) (January 2004)

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/US04/08618

104
104
703

Box No. I Basis of this 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, unless otherwise indicated under this item.

☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).

2. 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

☐ in written format

☐ in computer readable form

c. time of filing/furnishing

☐ contained in international application as filed.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

3. ☐ 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.

4. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/US04/08618

204
105
104

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application
☒ claims Nos. 49-64, 67-76 and 78-83

because:

- ☐ the said international application, or the said claim Nos. _____ relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

- ☒ the description, claims or drawings (indicate particular elements below) or said claims Nos. 49-64, 67-76 and 78-83 are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify):

These claims are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

- ☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no international search report has been established for said claims Nos. _____
- ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:
- | | | |
|----------------------------|--------------------------|-----------------------------------|
| the written form | ☐ | has not been furnished |
| | ☐ | does not comply with the standard |
| the computer readable form | ☐ | has not been furnished |
| | ☐ | does not comply with the standard |
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See Supplemental Box for further details.

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US04/08618

105

Box No. V Reasoned statement under Rule 43 bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims <u>1-48, 65, 66, 77, 84 and 85</u>	YES
	Claims <u>NONE</u>	NO
Inventive step (IS)	Claims <u>NONE</u>	YES
	Claims <u>1-48, 65, 66, 77, 84 and 85</u>	NO
Industrial applicability (IA)	Claims <u>1-48, 65, 66, 77, 84 and 85</u>	YES
	Claims <u>NONE</u>	NO

2. Citations and explanations:

Claims 1-48, 65, 66, 77, 84 and 85 meet the criteria of PCT Article 33(2) as the prior art fails to teach each limitation of the present claims.

Claims 1-48, 65, 66, 77, 84 and 85 fail to meet the criteria of PCT Article 33(3) as lacking an inventive step over the prior art. WO 01/60325 teaches substantially water-soluble, antifungal nail lacquer compositions comprising an antifungal agent, a permeation enhancer, a hydrophilic polymeric film-forming agent and a pharmaceutically acceptable volatile organic carrier. The determination of an optimal concentration of both the active and auxiliary ingredients is a parameter well within the purview of those skilled in the art of formulation chemistry. A permeation enhancer that is an N,N-di(C1-C8)alkylamino substituted, (C4-C18)alkyl(C2-18) carboxylic ester, or pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof, is not disclosed. However, Parab teaches the inclusion of the permeation enhancer N,N-dimethylaminopropionate for use in topical pharmaceutical formulations comprising antifungals.

Claims 1-48, 65, 66, 77, 84 and 85 meet the criteria of PCT Article 33(4) as the claims are directed to an antifungal nail coat composition.

PATENT COOPERATION TREATY

RECEIVED

JUN 18 2004

OLSON & HIERL, LTD.

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

To
DocketCEPURITIS, Tallvaldis
OLSON & HIERL, LTD.
20 North Wacker Drive
36th Floor
Chicago, Illinois 60606
United States of America

Date of mailing (day/month/year) 10 June 2004 (10.06.2004)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference NMD-130 PCT	
International application No. PCT/US2004/008618	International filing date (day/month/year) 22 March 2004 (22.03.2004)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 21 March 2003 (21.03.2003)
Applicant NEXMED HOLDINGS, INC. et al	

- By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(a) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- (If applicable) An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as priority document, Rule 17.1(a) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
21 Marc 2003 (21.03.2003)	60/456,684	US	27 May 2004 (27.05.2004)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.71.30	Authorized officer Alicia OLAIZ Telephone No. (41-22) 338 8288
--	--

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

SECOND AND SUPPLEMENTARY NOTICE
INFORMING THE APPLICANT OF THE
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION (TO DESIGNATED OFFICES
WHICH APPLY THE 30 MONTH TIME
LIMIT UNDER ARTICLE 22(1))

(PCT Rule 47.1(c))

To:

CEPURITIS, Talivakdis
OLSON & HIERL, LTD.
20 North Wacker Drive
38th Floor
Chicago, Illinois 60606
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

RECEIVED

AUG 01 2005

OLSON & HIERL, LTD

Date of mailing (day/month/year) 21 July 2005 (21.07.2005)		IMPORTANT NOTICE	
Applicant's or agent's file reference NMD-130 PCT			
International application No. PCT/US2004/008618	International filing date (day/month/year) 22 March 2004 (22.03.2004)	Priority date (day/month/year) 21 March 2003 (21.03.2003)	
Applicant NEXMED HOLDINGS, INC. et al			

1. **ATTENTION:** For any designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002 (30 months from the priority date), does not apply, please see Form PCT/IB/308(First Notice) issued previously.
2. Notice is hereby given that the following designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, does apply, has/have requested that the communication of the international application, as provided for in Article 20, be effected under Rule 93bis.1. The International Bureau has effected that communication on the date indicated below:
07 October 2004 (07.10.2004)

AU, AZ, BY, CN, CO, DZ, EP, HU, KG, KP, KR, MD, MK, MZ, NA, RU, SY, TM, US

In accordance with Rule 47.1(c-bis)(i), those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

3. The following designated Offices, for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, does apply, have not requested, as at the time of mailing of the present notice, that the communication of the international application be effected under Rule 93bis.1 :

AE, AG, AL, AM, AP, AT, BA, BB, BG, BR, BW, BZ, CA, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EA, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LV, MA, MG, MN, MW, MX, NI, NO, NZ, OA, OM, PG, PH, PL, PT, RO, SC, SD, SG, SK, SL, TJ, TN, TR, TT, UA, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZW

In accordance with Rule 47.1(c-bis)(ii), those Offices accept the present notice as conclusive evidence that the Contracting State for which that Office acts as a designated Office does not require the furnishing, under Article 22, by the applicant of a copy of the international application.

4. **TIME LIMITS** for entry into the national phase

For the designated or elected Office(s) listed above, the applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be 30 MONTHS from the priority date.

In practice, time limits other than the 30-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain of the designated or elected Office(s) listed above. For regular updates on the applicable time limits (30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

It is the applicant's sole responsibility to monitor all these time limits.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.+41 22 740 14 35	Authorized officer Simin Bahariou Facsimile No.+41 22 338 71 30
--	---

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION <i>PCT</i> MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	(X)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	(X)
- Descripción de la invención.	()	(X)
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	(X)
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		
COMPLETA <i>(X)</i> INCOMPLETA	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	(X)	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA	()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA	()	()

Firma Responsable:

Fecha: