



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 366 273**

51 Int. Cl.:
A61K 47/14 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09006962 .6**
96 Fecha de presentación : **22.03.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **2106805**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.10.2009**

54 Título: **Esmalte de uñas antifúngico y procedimiento de utilización.**

30 Prioridad: **21.03.2003 US 456684 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.10.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.10.2011

73 Titular/es: **NEXMED HOLDINGS, Inc.**
350 Corporate Blvd.
Robbinsville, New Jersey 08691, US

72 Inventor/es: **Kepka, Stanley W.;**
Mo, Y. Joseph;
Wang, Hang-Yong;
Lu, Mingqi y
Pfister, William R.

74 Agente: **Curell Aguilá, Marcelino**

ES 2 366 273 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Esmalte de uñas antifúngico y procedimiento de utilización.

5 **Referencia cruzada a solicitud relacionada**

La presente solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional de Estados Unidos con el número de serie 60/456.684, presentada el 21 de marzo de 2003, que se incorpora a la presente memoria como referencia.

10 **Campo técnico de la invención**

15 La presente invención se refiere a composiciones antifúngicas tópicas útiles para mejorar o prevenir la onicomiosis de las uñas de los pies o de las manos, así como de la piel adyacente. Más particularmente, la invención se refiere a una composición de esmalte de uñas de doble acción que se puede aplicar a una uña sensible a los hongos o infectada y/o a la piel adyacente.

Antecedentes de la invención

20 Las infecciones fúngicas superficiales de la piel, el pelo, las uñas o las membranas mucosas siguen siendo muy habituales en todo el mundo. En particular, la onicomiosis es una infección por hongos de las uñas. Las onicomiosis son frecuentes y afectan aproximadamente al 15% de las personas con una edad comprendida entre 40 y 60 años. Algunas estimaciones indican que la onicomiosis afecta aproximadamente a entre el 6 y el 13% de la población de los Estados Unidos y el Canadá, estimándose que hay entre 4,9 y 12,3 millones de personas afectadas en los Estados Unidos. En Europa, la prevalencia global estimada de la onicomiosis está comprendida entre 25 aproximadamente el 3 y aproximadamente el 10%.

La administración de agentes antifúngicos a través de la uña hacia el lecho ungueal y la piel circundante ha demostrado una eficacia mínima para el tratamiento de la onicomiosis (infecciones de las uñas de la mano, las uñas de los pies y la piel inmediatamente adyacente) en forma de esmalte de uñas, principalmente porque los 30 polímeros formadores de película insolubles en agua utilizados limitan la difusión del fármaco desde la película seca hacia la uña y la piel, y debido a que las composiciones de esmalte de uñas anteriores no contienen el equilibrio óptimo de mejora de la permeabilidad para administrar el fármaco tanto a la uña como a la piel circundante en una cantidad suficiente para alcanzar una actividad antifúngica óptima.

35 La infección fúngica de las uñas, comúnmente conocida como onicomiosis, está causada en la mayoría de los casos por dermatofitos, aunque también puede estar causada por mohos y *Candida sp.* La incidencia de onicomiosis es más habitual en las uñas de los pies que en las de las manos, en los hombres y en las personas mayores. Los microorganismos causantes más habituales de la misma son *Trichophyton rubrum* (*T. rubrum*), *Trichophyton mentagrophytes* (*T. mentagrophytes*) y *Epidermophyton floccosum* (*E. floccosum*). La onicomiosis 40 debida a microorganismos no dermatofitos está causada generalmente por hongos *Candida*, tal como *Candida albicans*, que provocan una enfermedad invasora de las uñas de la mano con más frecuencia que de los pies en individuos inmunocompetentes.

45 La onicomiosis reviste importancia médica particularmente en las personas que padecen ciertas enfermedades, como diabetes y otras, en las que el individuo afectado sufre inmunodepresión. Además, la onicomiosis puede tener un efecto negativo sustancial en las actividades cotidianas, como caminar, y la remisión espontánea es muy infrecuente. Los tratamientos actuales de la onicomiosis incluyen la administración oral de agentes antifúngicos, tales como itraconazol (distribuido con el nombre comercial SPORONOX® por Ortho Biotech Products L.P.) y la 50 terbinafina (distribuida con el nombre comercial LAMISIL® por Novartis Pharmaceuticals Corporation). Aunque el itraconazol y el clorhidrato de terbinafina dan lugar a tasas de curación significativas, a periodos terapéuticos más breves y a niveles más bajos de efectos secundarios en comparación con los imidazoles (por ejemplo, el ketoconazol), se pueden producir interacciones farmacológicas clínicamente significativas y el período terapéutico requiere por lo menos unos cuantos meses. En consecuencia, persiste la necesidad y el deseo de disponer de un 55 tratamiento no oral para la onicomiosis.

Se ha llevado a cabo un intento mediante la utilización del agente antifúngico ciclopirox (distribuido como esmalte de uñas con el nombre comercial PENLAC™ por Dermik Laboratories, Inc.) en forma de solución tópica al 8% que 60 contiene un polímero formador de película insoluble en agua, el cual se describe en la patente US nº 4.957.730, de Bohn *et al.* Otra composición de esmalte de uñas antifúngica que utiliza un polímero formador de película insoluble en agua se describe en la patente de Estados Unidos número 6.495.124, de Samour. Otra formulación de esmalte de uñas contiene un 5% de amorfolina, un derivado de la morfolina, y está fabricada por los laboratorios Roche con el nombre comercial LOCERYL™. Sin embargo, los polímeros formadores de película insolubles en agua, como los 65 utilizados en las composiciones convencionales de esmalte de uñas, son soluciones de secado rápido (menos de un minuto) de polímeros insolubles en agua y, si se aplican sobre la zona de la piel que rodea la uña, tienden a provocar irritación. Además, estos polímeros tradicionales, insolubles en agua, de secado rápido y formadores de película, dan lugar a composiciones de esmalte de uñas de alta viscosidad y, de este modo, limitan la movilidad y el

tiempo disponible para el intercambio activo del agente antifúngico entre la película y la placa ungueal, lo que provoca una pérdida de la eficacia del tratamiento. En algunos casos, los esmaltes de uñas sólo resultan adecuados para el tratamiento de la onicomicosis leve sin afectación de la matriz ungueal, con lo que sigue siendo necesario el tratamiento sistémico para la onicomicosis grave, que afecta al lecho ungueal.

En la patente canadiense nº 1.175.355 y la patente europea nº 0055397 se describe un intento que utiliza derivados azólicos en una concentración del 0,5-1% que se aplican a través de una composición que contiene componentes grasos insolubles en agua, solubilizantes y una polivinilpirrolidona de secado rápido soluble en agua, o copolímeros y terpolímeros de acetato de vinilo de la misma.

El documento EP 0 515 312 A2 describe formulaciones de las que se afirma que son eficaces en el tratamiento de la onicomicosis cuando se aplican tópicamente en las uñas infectadas y que comprenden el antimicótico terbinafina, un formador de película polimérico y, opcionalmente, otros excipientes.

La patente US nº 6.143.793 describe una composición dermatológica para el tratamiento de la onicomicosis que contiene, como mínimo, un agente antifúngico, como mínimo un agente que favorece la penetración de dicho agente o agentes antifúngicos hacia la capa queratinizada ungueal de la uña y a través de la misma, y un medio disolvente, por ejemplo agua mezclada, como mínimo, con un codisolvente seleccionado entre los alcanos C_2-C_8 .

El documento GB 2 202 743 A describe una composición antifúngica que comprende, como mínimo, un 1% en peso de nitrato de miconazol o nitrato de econazol disuelto en una mezcla de agua, urea y un intermediario disolvente soluble en agua para el tratamiento de infecciones fúngicas de las uñas y/o los tejidos circundantes.

El documento EP 1 138 314 A2 describe una composición de liberación controlada en forma de barniz o spray para el tratamiento local de infecciones fúngicas de las uñas y/o los tejidos circundantes que comprende un agente antifúngico, un agente queratolítico, un humectante, agua, un agente polimérico formador de película, como mínimo un excipiente adicional y un sistema disolvente que incluye, como mínimo, un disolvente volátil.

En Fujii, M., y otros, Int. J. Pharm. 234 (2002), 121-128, se describe el aumento de la permeación en la piel del miconazol mediante fosfolípidos y 2-(N,N-dimetilamino)propionato de dodecilo.

El documento WO 95/09590 describe potenciadores de la absorción para formulaciones farmacéuticas tópicas.

Las presentes composiciones tópicas de esmalte de uñas antifúngicas de doble acción proporcionan una acción fungicida adecuada para el tratamiento de la onicomicosis de diversos niveles de gravedad en los mamíferos que requieren dicho tratamiento.

Sumario de la invención

Se da a conocer una composición de esmalte de uñas antifúngica de doble acción que contiene un agente antifúngico para mejorar o prevenir las infecciones fúngicas de las uñas y la piel circundante, y particularmente la onicomicosis. La presente composición proporciona el principio activo tanto a través de la placa ungueal como a través del tejido cutáneo circundante. También se dan a conocer métodos para la aplicación tópica de la composición de esmalte de uñas antifúngica de doble acción a una uña sensible a los hongos o infectada. La biodisponibilidad del agente antifúngico se optimiza mediante la aplicación de la presente invención.

Las composiciones de esmalte de uñas antifúngicas se pueden formular como de tipo "monocapa" o de tipo "bicapa".

La composición de esmalte de uñas antifúngica de doble acción de tipo monocapa comprende:

una cantidad fungicida eficaz de un agente antifúngico;

un éster carboxílico (C_2-C_{18}) de alquilo (C_4-C_{18}) N,N-di(C_1-C_8)alquilamino sustituido o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla del mismo con un alcohol farmacéuticamente aceptable;

una cantidad formadora de película de un polímero hidrófilo; y

un vehículo orgánico volátil farmacéuticamente aceptable,

proporcionando dicha composición un recubrimiento fungicida esencialmente soluble en agua en contacto con una uña sensible a los hongos o infectada a fin de mejorar o prevenir la infección por hongos de la misma.

En la composición de esmalte de uñas antifúngica de doble acción de tipo monocapa, el vehículo orgánico favorece preferentemente la distribución del fármaco, es decir, del agente antifúngico, de forma esencialmente uniforme en el contacto de la composición de esmalte de uñas con una uña sensible a los hongos o infectada, o con la piel adyacente, y se volatiliza, dentro de un período de uno a cinco minutos tras la aplicación, a fin de proporcionar un

recubrimiento fungicida esencialmente soluble en agua sobre la uña y el tejido cutáneo adyacente, la cual contiene el fármaco y uno o más potenciadores de la penetración esencialmente no volátiles para la mejora o la prevención continuas de la infección fúngica.

5 La composición de esmalte de uñas antifúngica de doble acción de tipo bicapa comprende:

una primera composición de esmalte de uñas antifúngica que contiene una cantidad fungicida eficaz de un agente antifúngico dispersada en un vehículo orgánico volátil farmacológicamente tolerable; y

10 una segunda composición de esmalte de uñas antifúngica que contiene una cantidad formadora de película de un polímero hidrófilo, una cantidad eficaz de un agente antifúngico, un vehículo orgánico volátil farmacéuticamente aceptable y un éster carboxílico (C₂-C₁₈) de alquilo (C₄-C₁₈) N,N-di(C₁-C₈)alquilamino sustituido o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla del mismo con un alcohol farmacéuticamente aceptable,

15 en la que la primera composición de esmalte de uñas antifúngica incluye opcionalmente un éster carboxílico (C₂-C₁₈) de alquilo (C₄-C₁₈) N,N-di(C₁-C₈)alquilamino sustituido o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla del mismo con un alcohol farmacéuticamente aceptable, y

20 en la que la primera composición de esmalte de uñas antifúngica proporciona una primera capa fungicida sobre una uña sensible a los hongos o infectada al contacto con la misma, y la segunda composición de esmalte de uñas antifúngica proporciona una película fungicida sobre la uña recubierta con una primera capa antifúngica en el contacto posterior con la misma.

25 La presente invención da a conocer además una composición de esmalte de uñas antifúngica de doble acción de tipo bicapa que comprende:

una primera composición de esmalte de uñas antifúngica que comprende una cantidad fungicida eficaz de un agente antifúngico, un vehículo volátil farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, un éster carboxílico (C₂-C₁₈) de alquilo (C₄-C₁₈) N,N-di(C₁-C₈)alquilamino sustituido o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla del mismo con un alcohol farmacéuticamente aceptable; y

30 una segunda composición de esmalte de uñas antifúngica que comprende una cantidad formadora de película de un polímero hidrófilo, una cantidad fungicida eficaz de un agente antifúngico, un vehículo volátil farmacéuticamente aceptable y un éster carboxílico (C₂-C₁₈) de alquilo (C₄-C₁₈) N,N-di(C₁-C₈)alquilamino sustituido o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla del mismo con un alcohol farmacéuticamente aceptable,

35 para mejorar o prevenir una infección por hongos en una uña del pie o de la mano sensible a los hongos, llevando a cabo por lo menos una vez al día los pasos siguientes:

40 (a) aplicar la primera composición de esmalte de uñas antifúngica a una uña sensible a los hongos o infectada y al tejido cutáneo adyacente a la misma a fin de proporcionar una primera capa fungicida;

45 (b) secar la primera capa fungicida hasta que la uña recubierta con dicha primera capa fungicida esté esencialmente seca al tacto;

50 (c) aplicar a la uña recubierta con la primera capa fungicida esencialmente seca una cantidad suficiente formadora de película de la segunda composición de esmalte de uñas antifúngica a fin de proporcionar un recubrimiento de película fungicida esencialmente uniforme.

En una composición de doble acción de tipo bicapa, el agente antifúngico se libera rápidamente de la primera composición de esmalte de uñas antifúngica a una uña sensible a los hongos o infectada en el contacto con la misma a fin de proporcionar la primera capa fungicida. La película fungicida proporciona un substrato de liberación prolongada para el agente antifúngico restante, que se puede liberar a lo largo de un período prolongado, proporcionando una barrera protectora de la uña a fin de mantener la liberación controlada de agente antifúngico desde la primera capa hacia la uña con el fin de optimizar la biodisponibilidad tópica del agente antifúngico y de minimizar la accesibilidad de las esporas fúngicas presentes en el entorno de la uña infectada. La composición de doble acción de tipo bicapa puede incluir además un agente antiinfeccioso en cualquiera de las dos composiciones, la de primera capa antifúngica y la de segunda capa antifúngica.

El agente antifúngico se selecciona preferentemente entre el grupo compuesto por alilamina y antifúngicos azólicos. El antimicótico alilamínico terbinafina, habitualmente en forma de clorhidrato de terbinafina, es particularmente preferente. Entre los antifúngicos azólicos se encuentran los azoles, los imidazoles y los triazoles.

65

El polímero hidrófilo puede ser un polímero formador de película que comprende una unidad monomérica de vinilpirrolidona, incluidos homopolímeros (tal como polivinilpirrolidona), copolímeros y complejos de la misma, una goma, una resina o similares. Preferiblemente, el polímero hidrófilo es la polivinilpirrolidona (PVP).

5 Preferentemente, el vehículo orgánico volátil es un alcohol alifático farmacéuticamente aceptable que presenta de 2 a 5 átomos de carbono, siendo más preferentemente el etanol.

10 El éster carboxílico (C_2-C_{18}) de alquilo (C_4-C_{18}) N,N-di(C_1-C_8)alquilamino sustituido comprende preferentemente clorhidrato de dodecil-2-(N,N-dimetilamino)isopropionato, y el alcohol farmacéuticamente aceptable comprende preferentemente un alcohol aromático.

15 Las composiciones de esmalte de uñas antifúngicas de doble acción según la presente invención pueden incluir uno o más potenciadores de la penetración en una cantidad eficaz para alcanzar una concentración antifúngica del fármaco antifúngico en la uña y la piel circundante, así como de un antiinfeccioso auxiliar, tal como un agente antibacteriano, un agente antiséptico y similares, a fin de aumentar la eficacia del tratamiento.

20 Una infección fúngica en una uña del pie o de la mano se puede mejorar o prevenir mediante tratamientos fungicidas en los que las composiciones tópicas de esmalte de uñas antifúngicas de doble acción se aplican en forma de composición de tipo monocapa o de tipo bicapa mediante los métodos descritos en la presente memoria. Dichos métodos se llevan a cabo preferentemente, como mínimo, una vez al día durante el tiempo necesario para mejorar o prevenir la infección fúngica.

25 La aplicación de la presente invención mediante la utilización de composiciones de esmalte de uñas antifúngicas de doble acción resulta deseable para aumentar la biodisponibilidad tópica de un fármaco antifúngico, particularmente en el tratamiento de la onicomiosis de las uñas de los pies o de las manos. Beneficiosamente, la composición de esmalte de uñas antifúngica de doble acción puede acortar el período terapéutico total, evitar o eliminar los efectos secundarios sistémicos habitualmente asociados a las terapias orales y mejorar la eficacia clínica.

30 Breve descripción de los dibujos

En los dibujos:

35 la figura 1 es una representación gráfica de la absorción de terbinafina en recortes de uña humana de un individuo seleccionado expresada como la concentración de terbinafina restante en una solución fuente de terbinafina en función del tiempo, en la que la solución A era clorhidrato de terbinafina al 10 por ciento en peso en etanol anhidro, la solución B era clorhidrato de terbinafina al 10 por ciento en peso en etanol anhidro más polivinilpirrolidona (K-30) al 10 por ciento en peso, la solución C era clorhidrato de terbinafina al 10 por ciento en peso en etanol anhidro más DDAIP-HCl al 0,5 por ciento en peso; y la solución D era clorhidrato de terbinafina al 10 por ciento en peso en etanol anhidro más DDAIP al 1 por ciento en peso;

40 la figura 2 es una representación gráfica de la liberación de terbinafina de los recortes de uña humana del individuo seleccionado de la figura 1 expresada como la cantidad calculada de clorhidrato de terbinafina restante en los recortes de uña en función del tiempo, en la que 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;

45 la figura 3 es una representación gráfica de la cantidad calculada de clorhidrato de terbinafina retenido en recortes de uña humana en función de la concentración de DDAIP-HCl en una solución de clorhidrato de terbinafina en etanol anhidro, y

50 la figura 4 es una representación gráfica de la permeación de clorhidrato de terbinafina en recortes de uña humana en función del tiempo de una solución de clorhidrato de terbinafina al 10 por ciento en peso en etanol anhidro y de una solución de clorhidrato de terbinafina al 10 por ciento en peso en etanol anhidro que también contiene un 0,5 por ciento en peso de DDAIP-HCl.

55 Descripción detallada de las formas de realización preferidas

60 La expresión "doble acción" aplicada a las composiciones de esmalte de uñas antifúngicas según la presente invención se refiere al hecho de que la composición de esmalte de uñas proporciona un recubrimiento de película fungicida soluble en agua que contiene el fármaco antifúngico sobre la uña y el tejido cutáneo adyacente así como un potenciador de la penetración esencialmente no volátil que facilita la penetración del fármaco antifúngico tanto en la uña como en el tejido cutáneo circundante.

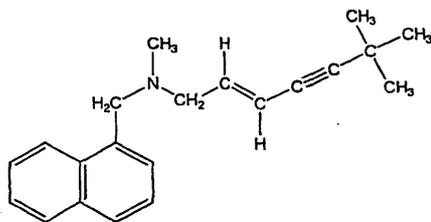
65 No existe ninguna limitación particular en cuanto a los agentes antifúngicos que resultan útiles para las composiciones de esmalte de uñas antifúngicas de doble acción según la presente invención, siempre y cuando el agente antifúngico sea eficaz contra los hongos conocidos por causar infecciones de las uñas de los pies o de las

manos, así como de la piel circundante, particularmente la onicomicosis. Por ejemplo, se puede encontrar una lista de agentes antifúngicos sin limitación de los mismos en la decimotercera edición del Merck Index (2001), en los apartados "Antifúngicos (antibióticos)" y "Antifúngicos (sintéticos)", en la sección Therapeutic Category and Biological Activity Index, que se incorpora a la presente memoria como referencia.

Entre los ejemplos de agentes antifúngicos adecuados se encuentran alilaminas tales como terbinafina, naftifina y butenafina; y azoles tales como imidazoles y triazoles, y similares. Entre los imidazoles se encuentran el ketoconazol, el bifonazol, el butoconazol, la clordantoina, el clormidazol, el cloconazol, el clotrimazol, el econazol, el enilconazol, el fenticonazol, el flutrimazol, el isoconazol, el lanconazol, el miconazol, el neticonazol, el omoconazol, el nitrato de oxiconazol, el sertaconazol, el sulconazol y el tioconazol. Entre los triazoles se encuentran el fluconazol, el itraconazol, el posaconazol, el saperconazol, el terconazol y el voriconazol. Resultan particularmente preferentes la alilamina terbinafina; el imidazol ketoconazol; y los triazoles fluconazol e itraconazol.

Tal como se describe, la presente invención resulta particularmente aplicable a la terbinafina y sus sales de adición de ácido, sin limitación de las mismas. La aplicación de la presente invención mediante la utilización de terbinafina resulta deseable, dado que el aumento de la biodisponibilidad tópica de este fármaco antifúngico resulta útil en el tratamiento de la onicomicosis de las uñas de los pies o de las manos. De forma beneficiosa, la composición de esmalte de uñas antifúngica de doble acción puede acortar el período terapéutico total, evitar y eliminar los efectos secundarios sistémicos y mejorar la eficacia clínica, ya que se aplica al sitio diana de la infección fúngica.

El nombre químico de la terbinafina es (E)-N-(6,6-dimetil-2-hepten-4-inil)-N-metil-1-naftalenometanamina y su fórmula estructural es la siguiente:



El término "terbinafina", tal como se utiliza en la presente memoria, incluye la forma de base libre de dicho compuesto así como sales de adición de ácido de la misma aceptables en quimioterapia antibacteriana. Entre las formas salinas adecuadas se encuentran el clorhidrato, el hidrogenofumarato o el naftalen-1,5-disulfonato. Para los efectos de la presente invención, la sal de ácido inorgánico clorhidrato de terbinafina resulta particularmente preferente. El clorhidrato de terbinafina es una alilamina antimicótica sintética relacionada con la naftifina y es el principio activo (equivalente a 250 mg de base) de un fármaco antifúngico que se comercializa con el nombre LAMISIL® (Novartis Pharmaceuticals Corporation) formulado en comprimidos para administración oral. La preparación de las propenilaminas, entre las que se incluye la terbinafina, se describe en la patente US nº 4.755.534, y las formas de dosificación tópicas para uso farmacéutico dadas a conocer en la misma son particularmente pomadas o cremas con concentraciones comprendidas entre el 0,05 y el 5, y entre el 0,1 y el 1 por ciento en peso.

La presente invención permite la optimización de la eficacia clínica y micológica de la terbinafina en un programa terapéutico integral basado en el tratamiento tópico para mejorar la onicomicosis de diversos niveles de gravedad en las uñas de las manos y los pies, así como de la piel circundante, donde se alojan los dermatofitos. Dicho programa terapéutico integral comprende preferentemente un tratamiento diario con aplicación tópica de una composición de esmalte de uñas antifúngica de doble acción según la descrita a continuación a fin de mejorar o prevenir la onicomicosis, y preferentemente incluye la eliminación de la uña infectada suelta como mínimo una vez al mes.

Las formas de realización de la composición de esmalte de uñas antifúngica de doble acción se pueden formular como una composición de tipo "monocapa" o como una composición de tipo "bicapa". Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "composición de tipo monocapa" se refiere al hecho de que la composición de esmalte de uñas antifúngica contiene un vehículo volátil a fin de facilitar la distribución inicial del fármaco en contacto con la uña y la piel circundante, el cual se volatiliza posteriormente con relativa rapidez (es decir, dentro de un período comprendido entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 10 minutos), de modo que el polímero hidrófilo y el potenciador de la permeación esencialmente no volátil pueden proporcionar una película de fungicida esencialmente uniforme sobre la uña y el tejido cutáneo adyacente como sustrato de liberación prolongada para el fármaco, proporcionando una mejora y una prevención fungicida continuas. Así, la película fungicida permanece en contacto con la uña hasta que la capa de esmalte se elimina, por ejemplo, mediante enjuague o baño con agua. De este modo, se evita la acumulación no deseada de vehículo polimérico que se observa en los esmaltes de uñas antifúngicos según la técnica anterior.

Una composición de tipo monocapa se aplica preferentemente, como mínimo, una vez al día, a discreción, y se puede volver a aplicar con o sin intervención de un enjuague con agua.

En una composición de esmalte de uñas antifúngica de tipo monocapa, la cantidad de agente antifúngico presente está comprendida habitualmente entre aproximadamente el 0,1 y aproximadamente el 20 por ciento en peso, preferentemente entre aproximadamente el 0,5 y aproximadamente el 15 por ciento en peso, y de la forma más preferente entre aproximadamente el 1 y aproximadamente el 5 por ciento en peso, y la cantidad de polímero hidrófilo puede estar comprendida entre aproximadamente el 0,1 y el 5 por ciento en peso, preferentemente entre aproximadamente el 0,25 y aproximadamente el 1 por ciento en peso, con respecto al peso total de composición.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "composición de esmalte de uñas antifúngica de tipo bicapa" se refiere a una formulación de composición de esmalte de uñas antifúngica de doble acción en dos partes, cada una de las cuales se aplica de forma sucesiva, como mínimo, una vez al día. De este modo, una composición de esmalte de uñas antifúngica de tipo bicapa comprende: una primera composición de esmalte de uñas antifúngica que proporciona una primera capa fungicida para la permeación relativamente rápida y esencialmente uniforme de la terbinafina al interior de la placa ungueal, a través de la misma y sobre la misma, así como en la zona del tejido adyacente, y una segunda composición de esmalte de uñas antifúngica que proporciona a continuación un sustrato de liberación controlada en forma de película esencialmente uniforme sobre la uña recubierta con la primera capa fungicida, la cual actúa como barrera protectora de la uña y sustrato de liberación controlada de la terbinafina adicional, que se puede liberar progresivamente. De este modo, la segunda composición de esmalte de uñas antifúngica se aplica directamente sobre la uña recubierta con la primera capa sin llevar a cabo ningún enjuague con agua.

En una forma de realización de tipo bicapa de una composición de esmalte de uñas antifúngica, la cantidad de agente antifúngico presente en las respectivas primera y segunda composiciones de esmalte de uñas antifúngicas puede variar, pero preferentemente la relación de pesos entre el agente antifúngico de la segunda composición de esmalte de uñas con respecto al presente en la primera composición de esmalte de uñas es menor de aproximadamente uno. Dependiendo de la gravedad de la infección, la cantidad de agente antifúngico en la primera composición de esmalte de uñas antifúngica puede variar entre aproximadamente el 0,1 y aproximadamente el 20 por ciento en peso de la composición total, y la cantidad de agente antifúngico en la segunda composición de esmalte de uñas antifúngica puede ser una cantidad comprendida entre aproximadamente el 0,1 y aproximadamente el 15 por ciento en peso de la composición total.

Una primera forma de realización de una primera composición de esmalte de uñas antifúngica preferente para una composición de tipo bicapa es una solución esencialmente nítida e incolora que contiene terbinafina en una concentración comprendida entre aproximadamente el 0,5 y el 20 por ciento en peso, más preferentemente comprendida entre aproximadamente el 10 por ciento en peso, disuelta en un vehículo volátil farmacéuticamente aceptable. Preferentemente, el portador volátil es un alcohol que presenta de 2 a aproximadamente 5 átomos de carbono, tal como etanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol y similares. El etanol es particularmente preferente. El vehículo volátil también puede servir como potenciador de la penetración.

Una primera composición de esmalte de uñas antifúngica particularmente preferente comprende aproximadamente un 10 por ciento de terbinafina en etanol en peso/peso. Preferiblemente, la primera composición de esmalte de uñas antifúngica se transporta a lo largo del sistema capilar de la placa ungueal y a través de la misma, alcanzando e inmovilizando las esporas fúngicas de la placa y el lecho ungueales. Una segunda composición de esmalte de uñas antifúngica particularmente preferente para una forma de realización de una composición de dos capas comprende preferentemente terbinafina en una concentración comprendida entre aproximadamente un 0,1 y no más de un 10 por ciento en peso, una cantidad formadora de película eficaz de un polímero hidrófilo formador de película y el resto constituido por un vehículo volátil farmacéuticamente aceptable tal como se ha descrito anteriormente. El vehículo volátil de la primera y segunda composiciones puede ser el mismo o diferente, según se desee.

El polímero hidrófilo puede ser un polímero formador de película que comprende una unidad monomérica de vinilpirrolidona, incluidos un homopolímero (tal como polivinilpirrolidona), un copolímero y un complejo de la misma, una goma, una resina o similares. Tal como se utiliza en la presente descripción y en las reivindicaciones adjuntas, el término "copolímero" se refiere a cualquier polímero que comprende dos o más unidades repetitivas monoméricas diferentes e incluye polímeros comúnmente conocidos como "terpolímeros", "tetrapolímeros" y similares.

Entre los ejemplos de polímeros formadores de película que contienen unidades monoméricas de vinilpirrolidona (VP) se encuentran la polivinilpirrolidona (PVP), que se comercializa en distintos grados de viscosidad y con un peso molecular promedio en peso que varía entre aproximadamente 8.000 y aproximadamente 3.000.000 Daltons (serie de homopolímeros PVP K). La PVP se comercializa con el nombre comercial KOLLIDON® CL a través de BASF Corporation. Resulta preferente un grado USP de povidona (PVP). Entre los ejemplos de copolímeros formadores de película se encuentran copolímeros de vinilpirrolidona/acetato de vinilo (VA), disponibles en una amplia gama de relaciones molares de VP/VA, tal como la serie de copolímeros de PVP/VA comercializada por ISP y similares. Un ejemplo de complejo de VP es la povidona yodada (PVP-I).

Preferentemente, el polímero hidrófilo es una polivinilpirrolidona con un valor "K" de aproximadamente 30 (es decir, con un peso molecular promedio en peso comprendido en un intervalo de aproximadamente 45.000 - 60.000 Daltons).

Entre los ejemplos de gomas se encuentran la goma de agar, el carragenano, la goma ghatti, la goma karaya, la goma rhamsan, la goma de xantano y similares.

5 Entre los ejemplos de resinas se encuentran el carbómero, un polímero de ácido poliacrílico ligeramente entrecruzado con poliéter de polialqueno. El mismo está disponible comercialmente a través de Noveon Inc. (Cleveland (Ohio), Estados Unidos) con el nombre comercial CARBOPOL®. Un grado particularmente preferente de carbómero es el denominado CARBOPOL® 940. Otros polímeros de ácido poliacrílico adecuados para su utilización son los disponibles comercialmente con el nombre PEMULEN® (Noveon Inc.) y POLYCARBOPHIL® (A. H. Robbins Company, Inc., Richmond (VA), Estados Unidos), que es un ácido poliacrílico entrecruzado con divinilglicol. Los polímeros PEMULEN® son copolímeros de acrilatos de alquilo C₁₀ a C₃₀ y uno o más monómeros de ácido acrílico, ácido metacrílico o uno de sus ésteres simples entrecruzados con un éter alílico de sacarosa o un éter alílico de pentaeritritol.

15 No existe ninguna limitación en la forma (es decir, líquido o en polvo) para el polímero hidrófilo formador de película, ni en la cantidad utilizada, siempre y cuando la composición de esmalte de uñas antifúngica se pueda aplicar fácilmente a la uña y formar una película sobre la misma.

20 La presente composición de esmalte de uñas antifúngica de doble acción puede incluir agentes antiinfecciosos adicionales, tales como agentes antibacterianos, antisépticos y similares, y mezclas de los mismos. Los potenciadores de la penetración de las composiciones de esmalte de uñas antifúngicas según la presente invención preferentemente mejoran la penetración del fármaco en la uña, así como en la zona de tejido cutáneo circundante.

25 El potenciador de la penetración está presente en una cantidad suficiente para potenciar la penetración del agente antifúngico. La cantidad específica varía necesariamente según la velocidad de liberación que se desee y del agente antifúngico específico utilizado. Típicamente, el potenciador de la penetración está presente en una cantidad comprendida entre aproximadamente el 0,1 por ciento en peso y aproximadamente el 25 por ciento en peso con respecto al peso total de la composición de esmalte de uñas antifúngica. Preferentemente, el potenciador de la penetración está presente en una cantidad comprendida entre aproximadamente el 0,1 por ciento en peso y aproximadamente el 10 por ciento en peso, más preferentemente en una cantidad comprendida entre aproximadamente el 0,5 por ciento en peso y aproximadamente el 5 por ciento en peso de la composición de esmalte de uñas antifúngica.

35 Entre los ejemplos de alcoholes adecuados se encuentran, sin limitación alguna, el etanol, el propanol, el butanol, el pentanol, el hexanol, el octanol, el nonanol, el decanol, el 2-butanol, el 2-pentanol, el alcohol bencílico, el fenoxietanol, el alcohol caprílico, el alcohol decílico, el alcohol láurico, el alcohol 2-láurico, el alcohol mirístico, el alcohol cetílico, el alcohol estearílico, el alcohol oleico, el alcohol linoleico, el alcohol linoléico y mezclas de los mismos. Los alcoholes alifáticos volátiles que presentan de 2 a aproximadamente 5 átomos de carbono pueden proporcionar una doble función como vehículo volátil y como potenciador de la penetración. Los alcoholes aromáticos, tales como el alcohol bencílico, el fenoxietanol y similares, pueden proporcionar una doble función como potenciador de la permeación esencialmente no volátil y como agente antiinfeccioso auxiliar. Los alcoholes preferentes son el etanol y el alcohol bencílico.

45 Un potenciador de la penetración esencialmente no volátil comprende un éster carboxílico (C₂-C₁₈) de alquilo (C₄-C₁₈) N,N-di(C₁-C₈)alquilamino sustituido o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo. Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "éster carboxílico (C₂-C₁₈) de alquilo (C₄-C₁₈) N,N-di(C₁-C₈)alquilamino sustituido" se refiere a un éster de un alcohol (C₄-C₁₈) y un ácido carboxílico (C₂-C₁₈). La expresión "N,N-di(C₁-C₈)alquilamino sustituido" referido a un éster carboxílico (C₂-C₁₈) de alquilo (C₄-C₁₈) significa que la parte de alcohol o la parte de ácido carboxílico a partir de las cuales se prepara el éster presenta un sustituyente amino NR_xR_y, en el que R_x y R_y son, independientemente el uno del otro, un grupo alquilo (C₁-C₈). Preferiblemente, R_x y R_y son los dos grupos metilo.

55 Resultan preferidos el 2-(N,N-dimetilamino)propionato de dodecilo (DDAIP); el 2-(N,N-dimetilamino)-acetato de dodecilo (DDAA); el dodecanoato de 1-(N,N-dimetilamino)-2-propilo (DAIPD); el miristato de 1-(N,N-dimetilamino)-2-propilo (DAIPM); el oleato de 1-(N,N-dimetilamino)-2-propilo (DAIPO); y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

60 Un potenciador de la penetración en la piel particularmente preferido es el DDAIP, solo o en combinación con un potenciador de la penetración auxiliar. El DDAIP·HCl está disponible a través de Steroids, Ltd. (Chicago (IL)) y PISGA Laboratories (Pisgah Forest NC). Resulta particularmente preferente el clorhidrato de DDAIP (DDAIP HCl). La preparación del DDAIP y de las sales cristalinas de adición de ácido del mismo se describe en la patente US nº 6.118.020, de Büyüktimkin *et al.*, que se incorpora a la presente memoria como referencia. Se pueden sintetizar ésteres alquilcarboxílicos sustituidos con un grupo amino y de cadena larga parecidos a partir de compuestos fácilmente disponibles, tal como se describe en la patente US nº 4.980.378, de Wong *et al.*, que se incorpora a la presente memoria como referencia mientras no sea incoherente con el mismo.

- 5 Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión “agente antiinfeccioso” incluye un agente antibacteriano tópico, antiséptico o similar capaz de aumentar la eficacia de la composición de esmalte de uñas antifúngica. Entre los agentes antibacterianos se encuentran agentes bacteriostáticos y conservantes, tales como el alcohol bencílico, el fenoxietanol, el 2-feniletanol, el butilcarbamato de yodopropinilo, el parabeno y similares. El alcohol bencílico resulta particularmente preferente y, cuando está presente, puede tener dos funciones, como potenciador de la penetración y como agente antiinfeccioso.
- 10 Entre los agentes antisépticos adecuados se encuentran alcoholes (por ejemplo, etanol, isopropanol), compuestos que contienen halógenos (por ejemplo, povidona-I, triclosán y similares); compuestos de amonio cuaternario (por ejemplo, cloruro de bencetonio, cloruro de cetilpiridinio y similares).
- 15 Los expertos en la materia sabrán reconocer que uno o más de los ingredientes anteriores pueden desempeñar más de una función.
- 20 Preferentemente, la composición de esmalte de uñas antifúngica de tipo monocapa es una formulación esencialmente transparente.
- Una forma de realización de doble acción y de tipo monocapa preferente de una composición de esmalte de uñas antifúngica comprende, con respecto al peso total de composición:
- 25 agente antifúngico en una cantidad comprendida entre aproximadamente el 0,1 y aproximadamente el 20 por ciento en peso, más preferentemente entre aproximadamente el 0,5 y aproximadamente el 15 por ciento en peso, y de la forma más preferida entre aproximadamente el 1 y aproximadamente el 5 por ciento en peso;
- 30 potenciador de la permeación esencialmente no volátil, tal como se ha descrito anteriormente, en una cantidad total comprendida entre aproximadamente el 0,1 y aproximadamente el 25 por ciento en peso, más preferentemente entre aproximadamente el 1 y aproximadamente el 10 por ciento en peso;
- un polímero hidrófilo formador de película en una cantidad comprendida entre aproximadamente el 0,1 y aproximadamente el 5 por ciento en peso, más preferentemente entre aproximadamente el 0,25 y aproximadamente el 1 por ciento en peso; y
- 35 el resto comprendiendo un vehículo orgánico volátil farmacéuticamente aceptable. Un vehículo orgánico volátil preferente es un alcohol alifático preferentemente presente en una cantidad comprendida entre aproximadamente el 50 y aproximadamente el 99,5 por ciento en peso, más preferentemente entre aproximadamente el 85 y aproximadamente el 99 por ciento en peso, con respecto al peso total de la composición.
- Una composición de esmalte de uñas antifúngica de tipo monocapa, de doble acción, esencialmente transparente, comprende con respecto al peso total de composición:
- 40 clorhidrato de terbinafina en una cantidad comprendida entre aproximadamente el 0,5 y aproximadamente el 10 por ciento en peso, más preferentemente entre aproximadamente el 1 y aproximadamente el 5 por ciento en peso;
- 45 DDAIP-HCl en una cantidad comprendida entre aproximadamente el 0,1 y aproximadamente el 25 por ciento en peso, más preferentemente entre aproximadamente el 0,1 y aproximadamente el 10 por ciento en peso;
- alcohol bencílico en una cantidad comprendida entre aproximadamente el 0,1 y aproximadamente el 10 por ciento en peso, más preferentemente entre aproximadamente el 0,5 y aproximadamente el 1,5 por ciento en peso;
- 50 polivinilpirrolidona en una cantidad comprendida entre aproximadamente el 0,1 y aproximadamente el 5 por ciento en peso, más preferentemente entre aproximadamente el 0,25 y aproximadamente el 1 por ciento en peso; y
- siendo el resto etanol.
- 55 En una forma de realización de tipo bicapa que utiliza una primera y una segunda composiciones de esmalte de uñas antifúngicas, la segunda composición de esmalte de uñas antifúngica se formula preferentemente de manera que la película depositada sobre las uñas de la mano es mucho más resistente a la eliminación con agua que la primera capa de película depositada sobre las uñas de los pies.
- 60 Una composición de esmalte de uñas antifúngica de doble acción y de tipo bicapa particularmente preferente comprende, en la primera composición de esmalte de uñas antifúngica o primera capa, con respecto al peso total de la composición, aproximadamente un 10 por ciento en peso de terbinafina en etanol, y en la segunda composición de esmalte de uñas antifúngica, preferentemente, no más de aproximadamente el 5 por ciento en peso de terbinafina. Una segunda composición preferente de esmalte de uñas antifúngica, o de liberación controlada,
- 65 comprende aproximadamente 20 partes en peso de polivinilpirrolidona, aproximadamente 3 partes en peso de terbinafina y aproximadamente 47 partes en peso de etanol.

A partir de estudios *in vitro* con recortes de uñas humanas, se puso de manifiesto que la terbinafina aplicada como solución al 10% en etanol se puede difundir a través de la membrana de las uñas y, en un período de aproximadamente una hora, puede alcanzar una concentración superior a la concentración inhibitoria mínima (CIM) para los hongos.

La infección por hongos de una uña del pie o de la mano se puede mejorar o prevenir mediante un método monocapa o un método bicapa, tal como se describe a continuación.

Una composición de esmalte de uñas antifúngica de doble acción y de tipo monocapa se puede aplicar a fin de proporcionar una capa fungicida esencialmente uniforme sobre una uña sensible a los hongos o infectada y sobre el tejido cutáneo adyacente, manteniéndose en contacto con los mismos durante un período, como mínimo, de aproximadamente 0,5 horas. En un método monocapa, la composición de esmalte de uñas se puede eliminar posteriormente mediante enjuague con agua. En un método multicapa, la composición se puede volver a aplicar como mínimo dos veces, con o sin enjuague con agua. Preferentemente, la composición de esmalte de uñas se aplica diariamente durante un período suficiente para alcanzar eficacia fungicida.

Una composición de esmalte de uñas antifúngica de doble acción y de tipo bicapa según la presente invención se puede aplicar mediante el siguiente método multicapa.

(1) Se aplica una primera composición de esmalte de uñas antifúngica que contiene una cantidad fungicida eficaz de un agente antifúngico, como mínimo una vez, a una uña de la mano o del pie infectada y a la zona de la piel circundante a fin de proporcionar una primera capa activa fungicida;

(2) Dicha primera capa activa fungicida se deja secar considerablemente durante aproximadamente 10 minutos o hasta que la primera capa fungicida está esencialmente seca al tacto; a continuación

(3) La uña recubierta con la primera capa fungicida esencialmente seca se recubre con una cantidad fungicida suficiente de una segunda composición de esmalte de uñas antifúngica para proporcionar una película fungicida sobre la misma para que tenga lugar la liberación adicional de agente antifúngico hacia la uña.

En el período inicial de un tratamiento fungicida con una composición de esmalte de uñas antifúngica de doble acción y de tipo bicapa, se pueden llevar a cabo múltiples aplicaciones de la primera composición de esmalte de uñas antifúngica mediante la realización de los pasos sucesivos (1) y (2) como mínimo dos veces antes de realizar el paso (3) a fin de optimizar adicionalmente la biodisponibilidad del agente antifúngico.

Preferentemente, los métodos descritos en la presente memoria se llevan a cabo diariamente hasta que la uña nueva que aparece lo hace visiblemente sin infección fúngica.

Se puso de manifiesto que la realización de un método bicapa según la presente invención con terbinafina prolonga el tiempo de residencia de la terbinafina aplicada a partir de la primera composición de esmalte de uñas antifúngica, que la película de polímero hidrófilo de la segunda composición de esmalte de uñas antifúngica facilita la formación de una membrana de barrera interna y externa, y que se alcanza una elevada eficacia en la mejora o la prevención de la onicomicosis en un plazo de tiempo relativamente corto, de aproximadamente cuatro semanas.

Las composiciones de esmalte de uñas según la presente invención se pueden aplicar a la uña mediante cualquier método adecuado, por ejemplo utilizando un aplicador de pincel o mediante pulverización. Preferiblemente, la composición aplicada está esencialmente seca al tacto tras un período comprendido entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 10 minutos, más preferentemente tras un período comprendido entre aproximadamente uno y aproximadamente cinco minutos, en función de la cantidad de vehículo orgánico volátil presente.

Las composiciones de esmalte de uñas antifúngicas se pueden presentar en forma de kit acompañado de instrucciones de uso. La primera y segunda composiciones de esmalte de uñas antifúngicas de una composición de esmalte de uñas antifúngica de doble acción y de tipo bicapa se pueden envasar individualmente en envases de forma parecida o diferente, o bien se pueden marcar con colores a fin de distinguir visualmente dichas primera y segunda composiciones para ayudar al usuario a seguir el orden terapéutico correcto de aplicación.

Las instrucciones de uso pueden comprender, sin limitación alguna, medios impresos, medios auditivos, medios visuales, medios electrónicos o una combinación de los mismos a fin de informar y dar indicaciones al usuario. Entre los medios impresos se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, etiquetas, folletos, libros, prospectos y similares. Entre los medios auditivos se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, grabaciones en cinta, discos compactos de audio, discos y similares. Entre los medios visuales se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, fotografías, diapositivas, películas, videos, DVD y similares. Entre los medios electrónicos se incluyen todas las formas de almacenamiento electrónico de datos, como por ejemplo, aunque sin limitarse a los mismos, disquetes, CD-ROM interactivos, DVD interactivos y similares.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la presente invención sin limitarla en ningún aspecto.

Ejemplo 1:

5 Se estudiaron la eficacia y la toxicidad preliminar del clorhidrato de terbinafina en una composición de esmalte de uñas antifúngica de doble acción y de tipo bicapa según la presente invención en pacientes que presentaban una infección fúngica en las uñas de los pies y/o de la mano. Dichos pacientes participaron en un estudio clínico preliminar abierto en un único hospital durante un período de tres meses.

10 Se seleccionaron un total de 20 pacientes diagnosticados de onicomicosis con una gravedad de leve a elevada, medida utilizando una escala de infección basándose en la separación entre la placa y el lecho ungueal, la hiperqueratosis y la decoloración. El alcance de la onicomicosis, la hiperqueratosis y la decoloración se evaluaron utilizando la siguiente escala de puntuación:

15 Onicomicosis

0 = ausencia de separación entre la placa y el lecho ungueal.

1 = $\leq 50\%$ de separación de la placa ungueal.

2 = $> 50\%$ pero $\leq 75\%$ de separación de la placa ungueal.

20 3 = $> 75\%$ de separación de la placa ungueal.

Hiperqueratosis

0 = ausencia de restos subungueales.

25 2 = engrosamiento de $\leq 50\%$ de la zona subungueal.

2 = $> 50\%$ pero $\leq 75\%$ de engrosamiento de la zona subungueal.

3 = $> 75\%$ de engrosamiento de la zona subungueal.

Decoloración

30 0 = ausencia de coloración inusual (blanca, amarilla, etc.) de la placa ungueal.

1 = decoloración que se extiende al $\leq 50\%$ de la placa ungueal.

2 = decoloración que se extiende al $> 50\%$ pero a $\leq 75\%$ de la placa ungueal.

3 = decoloración que se extiende a $> 75\%$ de la placa ungueal.

35 Para la inclusión en el estudio, los criterios fueron los siguientes: pacientes con onicomicosis con una edad comprendida entre 18 y 70 años que presentaban una afectación de la uña, como mínimo, del 25% de toda la superficie de la misma, incluida cualquier parte destruida o ausente de la placa ungueal. La onicomicosis de la uña de la mano o del pie se confirmó del modo siguiente, mediante observación al microscopio con tinción de KOH y cultivo de hongos.

40 La placa ungueal y los residuos duros se ablandaron dejando los fragmentos con varias gotas de hidróxido de potasio (KOH 25% con 5% de glicerina) en un vidrio de reloj cubierto con una placa de Petri durante 24 horas. Se utilizó un microscopio óptico para el examen de los hongos. Los pequeños fragmentos de escamas se colocaron en un portaobjetos y se cubrieron con un cubreobjetos. La preparación se examinó cuidadosamente a baja potencia. Los dermatofitos aparecen como ramificaciones translúcidas, filamentos en forma de vara de ancho uniforme. Si la presencia de hifas se confirma mediante el examen con el objetivo de 40x, el resultado de la prueba se considera positivo.

50 Se llevó a cabo un cultivo de hongos utilizando el medio de cultivo estándar de Sabouraud agar, (18 g de agar, 10 g de peptona, 40 g de glucosa, 1.000 ml de agua destilada). La mayoría de los hongos con importancia médica se cultivan aeróbicamente en este medio de cultivo durante un período de incubación comprendido entre aproximadamente 24 horas y aproximadamente 48 horas a una temperatura de aproximadamente 28°C.

55 Los criterios de exclusión del estudio fueron los siguientes: onicomicosis causada por mohos (*Candida sp.*); hipersensibilidad a la terbinafina; disfunción hepática (el doble del valor límite superior); recepción de tratamiento tópico dentro de las siguientes 2 semanas o de tratamiento oral dentro de los dos meses siguientes; tratamiento concomitante con bloqueadores H, antiácidos, rifampicina, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, terfenadina (por ejemplo, SELDANE®) o digoxina; uso de cualquier fármaco en fase de investigación dentro del período de un mes; psoriasis o antecedentes de psoriasis; enfermedad concomitante grave que pueda influir en el ensayo; y mujeres embarazadas o madres lactantes.

60 Veinte pacientes (seis mujeres, 14 varones) con edades comprendidas entre 35 y 59 años, con una edad media de 46 años, cumplieron los criterios de inclusión. De estos 20 individuos, 17 completaron 12 semanas de tratamiento. Al inicio del estudio, se evaluó el alcance de la onicomicosis como leve (es decir, $\leq 40\%$ de la uña infectada) en el 15% de los pacientes, y como grave (es decir, $> 40\%$ de la uña infectada) en el 85% restante de los 20 pacientes. De los

20 pacientes, el 45% presentaban separación de la placa ungueal; 45% presentaban hiperqueratosis; y el 10% presentaban decoloración.

5 El criterio principal de eficacia fue la curación micológica, determinada mediante un examen microscópico negativo de tinción de KOH y un cultivo de hongos negativo.

10 Los criterios secundarios de eficacia fueron la evaluación de la curación micológica y de la eficacia clínica por parte de los médicos. La evaluación de la eficacia clínica se llevó a cabo de la siguiente manera: “curado” (es decir, sin signos de micosis, sin deformidad residual de la uña, no se requiere terapia adicional); “mejora notable” (es decir, afectación mínima de la uña con signos de micosis significativamente disminuidos); y “mejora de leve a moderada” (es decir, reducción de leve a moderada del alcance de la afectación de la uña y los signos de micosis).

15 Tras la finalización del estudio, los investigadores analizaron la toxicidad clínica y la eficacia de administración basándose en los efectos secundarios, el examen microscópico con tinción de KOH, el cultivo de hongos, la evaluación de la eficacia clínica (es decir, la medición planimétrica de la zona afectada, la comparación fotográfica del crecimiento de la uña nueva y la reducción del alcance de afectación de la uña) y la evaluación global del médico.

20 Los parámetros principales de toxicidad incluyeron efectos secundarios, constantes vitales, análisis clínicos, exámenes físicos y electrocardiogramas (ECG).

25 Se facilitaron a cada uno de los pacientes asignados al estudio dos frascos con aplicadores de pincel que contenían composición de esmalte de uñas (aproximadamente 20 gramos en cada frasco) identificados como frasco “A” y frasco “B”. El frasco “A” contenía clorhidrato de terbinafina al 10% (peso/peso) en etanol. El frasco “B” contenía 20 partes en peso de polivinilpirrolidona (PVP, KOLLIDON® 30, peso molecular promedio en peso comprendido dentro del intervalo de aproximadamente 45.000 - 60.000 Daltons), 3 partes en peso de clorhidrato de terbinafina y 47 partes en peso de etanol.

30 Se indicó a los pacientes que se limpiaran los pies o las manos con agua ligeramente caliente y se cortaran o limpiaran las uñas infectadas hasta donde les fuera posible, pero que no se limpiaran las uñas. También se les indicó que se aplicaran una vez la composición de esmalte de uñas antifúngica directamente sobre la uña infectada cada noche inmediatamente después de lavarse los pies.

35 Se indicó a los pacientes que en primer lugar se aplicaran la solución A con el aplicador de pincel, dejaran que la solución A se secase y a continuación se aplicaran la solución B con el aplicador de pincel y dejaran asimismo que la solución B se secase. No se les puso ninguna limitación en cuanto a mojarse o lavarse los pies. El recubrimiento resultaba fácil de lavar antes de volver a aplicar la composición de esmalte de uñas antifúngica de doble acción. Se indicó a los pacientes que, tras lavarse el esmalte, se volvieran a aplicar inmediatamente la composición de esmalte de uñas antifúngica. Los médicos recomendaron a los pacientes la utilización de la composición de esmalte de uñas antifúngica diariamente, especialmente durante el primer mes.

40 La eficacia, basada en la eficacia primaria (curación micológica), la eficacia clínica (aparición de la uña nueva, desaparición de los signos y síntomas) y la eficacia total (es decir, tanto la evaluación micológica como las evaluaciones clínicas) al finalizar el primer, el segundo y el tercer meses de estudio se recoge en la tabla 1.

45

Tabla 1

	Mes 1		Mes 2		Mes 3	
	Pacientes	%	Pacientes	%	Pacientes	%
Evaluados	18	100	17	100	17	100
Eficacia primaria	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

50 Tal como se pone de manifiesto en la tabla 1, a partir de la evaluación del cambio en la afectación de las uñas, el cambio en los signos de la infección fúngica y la aparición de uña nueva, la eficacia clínica (incluyendo a los pacientes calificados como de “mejora de leve a moderada”, “mejora notable” y “curado”) al finalizar el primer, el segundo y el tercer meses de tratamiento, fue del 33,3%, el 58,8% y el 94,1%, respectivamente.

55 Tal como se muestra en la tabla 2, el número de pacientes con una evaluación inicial de onicomicosis grave disminuyó al finalizar el primer, el segundo y el tercer meses del período de estudio y, al mismo tiempo, aumentó el número de pacientes con una evaluación de onicomicosis leve.

Tabla 2

Onicomicosis	Mes 0		Mes 1		Mes 2		Mes 3	
	Pacientes	%	Pacientes	%	Pacientes	%	Pacientes	%
Evaluados	20	100	18	100	17	100	17	100
Leve ($\leq 40\%$)	3	15	4	22,2	4	23,5	6	35,3
Grave ($\geq 40\%$)	17	85	14	77,8	13	76,5	11	64,7

5 En un paciente con onicomicosis "leve" y otro con onicomicosis "grave", se consideró que mostraban una mejora significativa al finalizar el tercer mes.

10 Durante el período de estudio, los pacientes también mantuvieron un diario en el que se registraba la experimentación de cualquier efecto secundario. Ninguno de los pacientes informó de efectos secundarios durante el período de estudio.

15 Cabe señalar que el crecimiento de uña nueva conlleva tiempo. Según se sabe, la uña crece continuamente a una velocidad de 3-4 milímetros (mm) al mes (0,112 a 0,132 mm al día), de modo que se requieren 4,5-5 meses para una renovación completa de la uña. También cabe señalar que la velocidad de crecimiento de las uñas varía entre los individuos y los grupos de edad (siendo más rápido en las personas jóvenes) y que algunos trastornos de la salud y ciertos medicamentos pueden alterar dicho ritmo de crecimiento. Por ello, la evaluación micológica se consideró como el criterio objetivo más adecuado de eficacia primaria para predecir mejor la eficacia clínica completa en el futuro. La eficacia de la composición de esmalte de uñas antifúngica de doble acción y de tipo bicapa fue evaluada en el periodo de estudio a corto término como segura y eficaz para mejorar la onicomicosis de intensidad variable.

20 Ejemplo 2:

25 Se evaluó la absorción *in vitro* de agente antifúngico por parte de un sustrato de uña utilizando recortes de uña humana recogidos de un individuo. Dichos recortes se limpiaron y se extrajeron con alcohol etílico anhidro durante varios días antes de aplicar el agente antifúngico, el clorhidrato de terbinafina.

30 Se prepararon aproximadamente 15 ml de cuatro soluciones con agente antifúngico que comprendían la cantidad indicada a continuación, con respecto al volumen total de composición, de clorhidrato de terbinafina, vehículo orgánico volátil (etanol), polímero hidrófilo formador de película (polivinilpirrolidona (PVP)) o potenciador de la penetración (2-(N,N-dimetilamino)isopropionato de dodecilo (DDAIP-HCl)).

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

35 Solución B. 10 por ciento en peso de clorhidrato de terbinafina y 10 por ciento en peso de PVP (KOLLIDON® 30, BASF) en alcohol etílico anhidro.

Solución C. 10 por ciento en peso de clorhidrato de terbinafina y 0,5 por ciento en peso de DDAIP-HCl en alcohol etílico anhidro.

40 Solución D. 10 por ciento en peso de clorhidrato de terbinafina y 1 por ciento en peso de DDAIP-HCl en alcohol etílico anhidro.

45 Los recortes de uña se sumergieron por separado en aproximadamente 5 ml de cada solución A, B, C y D (relación sólido:líquido de aproximadamente 1:10) y se determinó la absorción de terbinafina mediante la medición de la concentración de terbinafina en la solución en función del tiempo a lo largo de un periodo comprendido entre el momento de la inmersión y aproximadamente 24 horas. La medición se llevó a cabo mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) utilizando un dispositivo de HPLC Waters Alliance. (Columna Waters Symmetry C18, 3,5 nm 4,2 x 75 mm equipada para las separaciones, UV 224 nm para la detección, caudal de 1,5 ml/min, inyección de 20 µl). El tampón estaba compuesto por dos partes de trietilamina y 1.000 partes de agua desionizada, y el pH se ajustó a 7 con ácido fosfórico. La composición de la fase móvil fue de 25 partes de tampón y 75 partes de acetonitrilo.

55 Tal como se muestra gráficamente en la figura 1, se observó una disminución inicialmente rápida de la concentración de terbinafina en la solución en todos los casos, que progresivamente alcanzó el equilibrio al cabo de aproximadamente cinco horas, permaneciendo esencialmente constante hasta las 24 horas, lo que indicaba que se había alcanzado la saturación. La absorción de la solución A alcanzó el equilibrio en menos de aproximadamente una hora, un poco antes que las soluciones B, C o D. En todos los casos, se consideró que la cantidad media de absorción de terbinafina era de aproximadamente 5,2 mg/100 mg de uña o de aproximadamente el 5,2% con respecto al peso de las uñas.

60

A continuación, los recortes de uñas tratados con terbinafina se recuperaron de las soluciones de ensayo y se lavaron con 10 ml de alcohol etílico a fin de eliminar el líquido antifúngico de las cavidades de la superficie. Los recortes de uñas enjuagados de cada ensayo se sumergieron por separado en otra porción de 5 ml de alcohol etílico anhidro a fin de evaluar la velocidad de liberación de terbinafina desde la estructura de las uñas mediante la determinación de la concentración de clorhidrato de terbinafina liberado en función del tiempo mediante la técnica de HPLC descrita anteriormente. La cantidad de clorhidrato de terbinafina inicialmente liberado desde la uña, con respecto a las mediciones de liberación a lo largo de un periodo de aproximadamente 48 horas, fue mayor en las uñas tratadas con la solución A que en las uñas tratadas con la solución B, C o D. Tal como se muestra gráficamente en la figura 2, la cantidad de clorhidrato de terbinafina retenido en la uña alcanzó el equilibrio al cabo de un periodo de aproximadamente 10 horas. El orden de eficacia del tratamiento fue: solución D > solución C > Solución B > Solución A.

La figura 3 muestra gráficamente la retención de clorhidrato de terbinafina en las uñas tratadas con las soluciones C y D. Los datos ponen de manifiesto que el polímero formador de película de la solución B y el potenciador de la penetración de las soluciones C y D contribuyen beneficiosamente a aumentar el tiempo de residencia de la terbinafina en la uña.

Ejemplo 3:

La permeación del clorhidrato de terbinafina en recortes de uña humana en función del tiempo se comparó utilizando las soluciones A y C preparadas como en el ejemplo 2. Se seleccionaron los recortes de uña con un espesor de seco esencialmente parecido (+/- 5%). Se fijó un recorte de uña seleccionado colocándolo entre dos marcos de metal abiertos, se dispuso un material sellante entre el borde del marco y el borde de la uña, y los bordes de la uña se comprimieron a fin de estabilizarla y proporcionar un soporte de uña. De este modo, dicho soporte de uña presentaba una abertura para la permeación y estaba sellado contra las pérdidas cuando se colocó la uña en una celda de difusión de Franz horizontal como membrana permeable. La capacidad volumétrica de cada celda donante y receptora fue de 3 ml y el área de permeación fue de aproximadamente 78,5 mm cuadrados. La solución donante fue la solución antifúngica (solución A o solución C) y la solución receptora fue alcohol etílico anhidro. Se extrajeron periódicamente muestras de la solución receptora durante un periodo de hasta aproximadamente 100 horas y se analizaron por HPLC, tal como en el ejemplo 2.

La penetración acumulativa de clorhidrato de terbinafina en el receptor, que se muestra gráficamente en la figura 4, indica una mayor permeación de clorhidrato de terbinafina a través de la uña a partir de la solución C, que contenía un 10% de clorhidrato de terbinafina y un 0,5% de DDAIP HCl, en comparación con la solución A, que contenía un 10% de clorhidrato de terbinafina en alcohol etílico anhidro.

Ejemplo 4:

Este ejemplo ilustra formulaciones para las composiciones de esmalte de uñas antifúngicas de doble acción y de tipo monocapa (A), (B), (C), (D) y (E).

Tabla 3

INGREDIENTES	PORCENTAJE EN PESO				
	(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%	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.

c.s. = cantidad suficiente

Ejemplo 5:

Este ejemplo ilustra, en un modelo reconocido de cobaya de dermatofitosis causada por *Trichophyton mentagrophytes* (*T. mentagrophytes*) (ATCC 24953), la eficacia clínica y fungicida *in vivo* de las composiciones de esmalte de uñas antifúngicas de doble acción y de tipo monocapa que contienen cantidades variables de hidrocloreuro de terbinafina y el potenciador de la penetración DDAIP·HCl. Se prepararon diez composiciones con las cantidades indicadas en la tabla 4.

Tabla 4

Porcentaje en peso de los ingredientes					
Ejemplo	Terbinafina HCl	DDAIP HCl	PVP, USP	Alcohol bencílico	Etanol al 100%
5(A) (control)	Nada	Nada	0,5	0,75	c.s.

Tabla 4 (continuación)

Porcentaje en peso de los ingredientes					
Ejemplo	Terbinafina HCl	DDAIP HCl	PVP, USP	Alcohol bencílico	Etanol al 100%
5(B)	Nada	0,5	0,5	0,75	c.s.
5(C)	1	Nada	0,5	0,75	c.s.
5(D)	5	Nada	0,5	0,75	c.s.
5(E)	10	Nada	0,5	0,75	c.s.
5(F)	1	0,5	0,5	0,75	c.s.
5(G)	1	2,5	0,5	0,75	c.s.
5(H)	1	5	0,5	0,75	c.s.
5(I)	5	0,5	0,5	0,75	c.s.
5(J)	10	0,5	0,5	0,75	c.s.

5 Los procedimientos del protocolo de evaluación *in vivo* utilizado estaban en conformidad con la ley sobre bienestar animal estadounidense o Animal Welfare Act, la Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio) y la Office of Laboratory Animal Welfare. El protocolo también fue aprobado por el Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC) y se siguieron las directrices del mismo IACUC. La evaluación se llevó a cabo en el Center for Medical Mycology and Mycology Reference Laboratory de la Case Western Reserve University, de Cleveland (Ohio), OH.

15 Se aclimataron cobayas albinos macho de Sprague-Dawley de Harlan (San Diego, CA) con un peso corporal comprendido entre aproximadamente 400 y aproximadamente 450 gramos durante un mínimo de cinco días antes de su uso. Los controles ambientales de la sala de animales se ajustaron con el fin de mantener una temperatura comprendida entre aproximadamente 16 y aproximadamente 22°C, una humedad relativa comprendida entre aproximadamente el 30 y aproximadamente el 70% y un ciclo de 12 horas de luz/12 horas de oscuridad. Las cobayas son naturalmente sensibles a la infección por dermatofitos y no necesitan ninguna manipulación especial, tal como inmunosupresión.

20 Se anestesiaron todas las cobayas con una inyección intramuscular (IM) de 0,1 ml de un cóctel anestésico de xilacina, ketamina y acepromacina (3:3:1 en volumen). Con una maquinilla de afeitar eléctrica se rasuró el pelo del lado izquierdo de la espalda de las cobayas. Se llevó a cabo un afeitado más apurado con una maquinilla de afeitar manual. Utilizando una plantilla, se marcó en cuadrantes una zona rasurada de la piel de aproximadamente 2,5 x 2,5 cm² y dicha zona marcada se erosionó con papel de lija estéril de grano fino. A continuación, las cobayas se infectaron por vía tópica frotando bien la piel erosionada con una suspensión de células de *T. mentagrophytes* (ATCC 24953).

30 La suspensión de *T. mentagrophytes* se preparó mediante el subcultivo de *T. mentagrophytes* (a partir de un stock congelado) en placas de agar de dextrosa de patata (PDA) (Difco Laboratories) y la incubación de dichas placas a una temperatura de aproximadamente 30°C por un período de entre cinco y siete días. Las colonias se extrajeron de la placa con solución salina estéril (NaCl 0,85%). Tras lavar tres veces con solución salina estéril, los conidios se resuspendieron en solución salina estéril. se preparó una dilución de diez veces de la suspensión de conidios y se contaron mediante un hemocitómetro. Se preparó una suspensión de trabajo de conidios con una concentración final de 1×10^7 unidades formadoras de colonias (UFC) por 100 microlitros de solución salina normal. El recuento de inóculo de la dilución en un factor de diez de suspensión de trabajo de conidios de *T. mentagrophytes* se verificó colocando la suspensión en una placa con medio de agar dextrosa Sabouraud (Difco Laboratories), incubando dicha placa a una temperatura de aproximadamente 30°C durante un periodo comprendido entre aproximadamente tres y aproximadamente cuatro días y determinando a continuación el número de colonias.

40 Tres días después de la inoculación e infección con el dermatofito, las cobayas se trataron una vez al día por un período de siete días con 0,1 ml/aplicación de una de las composiciones de esmalte de uñas seleccionadas, 5(A-J), que se indican en la tabla 4. Tres días después de la finalización del período de ensayo de siete días, se examinó la eficacia clínica y micológica.

45 La eficacia micológica se examinó extrayendo muestras de pelo con una pinza estéril de cuatro cuadrantes (10 pelos representativos por cada cuadrante). Las muestras de pelo se colocaron en un cuadrante correspondiente en una placa con agar de dextrosa de patata y se incubaron a una temperatura de aproximadamente 30°C durante aproximadamente dos días. Tras el período de incubación de dos días, se examinó el crecimiento de los hongos en la raíz del pelo bajo un microscopio estereoscópico. La eficacia de cada composición examinada en la reducción del número de muestras de pelo micológicamente positivas por grupo de animales tratados se expresó como porcentaje de eficacia en relación con el grupo de animales de control sin tratar mediante la siguiente fórmula: % de eficacia = $100 - (T \times 100/K)$, donde T = pelo positivo en el grupo examinado y K = pelo positivo en el grupo de control sin tratar.

Cuatro cobayas se sometieron a ensayo con la composición del ejemplo 5(A) como grupo (grupo 1) de placebo (control de vehículo), cinco cobayas se sometieron a ensayo con cada una de las formulaciones de los ejemplos 5(B-J) indicadas en la tabla 4 (identificados como grupos 2-10 respectivamente) y un grupo de cuatro cobayas se mantuvo como grupo de control infectado (grupo 11).

Los pelos de las cobayas infectadas de control (grupo 11) mostraron crecimiento de filamentos fúngicos que indicaban la invasión de las raíces del pelo. Se observó una invasión esencialmente parecida en las raíces del pelo de las cobayas infectadas tratadas con placebo (grupo 1) y con la composición sin fármaco del ejemplo 5(B) (grupo 2). Todas las composiciones que contenían terbinafina HCl, en los ejemplos 5(C-J), mostraron eficacia micológica, tal como demuestra la ausencia de elementos fúngicos en el pelo.

La eficacia clínica se determinó examinando los cambios locales en el aspecto de la piel y el crecimiento del cabello en los sitios sometidos a ensayo utilizando los siguientes criterios numéricos de puntuación: 0 = sin lesiones; 1 = algunos lugares ligeramente eritematosos en la piel; 2 = rubor bien definido, inflamación con pelos erizados; 3 = grandes zonas de rubor intenso, descamación, puntos sin pelo y puntos ulcerados; 4 = daño parcial del tegumento y pérdida de pelo; y 5 = daños generalizados en el tegumento y pérdida total del pelo en el sitio de la infección. La determinación de la evaluación clínica en el cambio de puntuaciones para cada grupo de animales tratados se expresó como un porcentaje relativo al grupo de animales de control sin tratar utilizando la siguiente fórmula: % de eficacia = $100 - (T \times 100/K)$, donde T = puntuaciones en el grupo examinado y K = puntuaciones en el grupo de control sin tratar.

Las cobayas de control infectadas (grupo 11) mostraron zonas de pérdida de pelo y la piel visiblemente ulcerada o escamosa. Se observaron lesiones esencialmente parecidas en el grupo 1 de cobayas tratadas con el placebo, ejemplo 5(A), y el grupo 2 de cobayas tratadas con la composición sin fármaco, ejemplo 5(B). Todas las composiciones que contenían terbinafina, ejemplos 5(C-J), exhibieron eficacia clínica basada en una mejor apariencia de la piel, tal como demostró una piel más saludable y el crecimiento del pelo en las cobayas de los grupos 3-10 en comparación con las cobayas tratadas con la composición de control de placebo (vehículo) y sin fármaco, ejemplos 5(A-B). La eficacia clínica se consideró óptima a una concentración de fármaco de aproximadamente el 1% en peso (ejemplo 5(C)) y una concentración del potenciador de penetración DDAIP de aproximadamente un 0,5% en peso (ejemplo 5(F)), ya que el aumento del contenido de fármaco o el contenido de potenciador de penetración no proporcionó ningún aumento del efecto beneficioso en la eficacia clínica.

Al final del estudio, todos los animales supervivientes se sacrificaron mediante una inyección intravenosa de una solución de eutanasia y se trasladaron al Animal Resource Center para su incineración.

Ejemplo 6:

Este ejemplo ilustra *in vitro* la permeabilidad de una composición de esmalte de uñas antifúngica de doble acción y de tipo monocapa que contiene clorhidrato de terbinafina a través de queratina dura utilizando un modelo de queratina de pezuña animal (pezuñas de caballo) y un ensayo de difusión en placa de agar.

Se cortaron tres discos (I, II y III) de queratina de pezuña de caballo con un grosor comprendido entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 1 milímetro (mm) (disco I); un grosor comprendido entre aproximadamente 1,1 y aproximadamente 1,5 mm (disco II); y un grosor comprendido entre aproximadamente 1,6 y aproximadamente 2 milímetros (mm) (disco III). Los bordes laterales y una cara de cada disco se recubrieron con vaselina a fin de prevenir la filtración del fármaco antifúngico durante la evaluación de difusión en agar, dejando así expuesta la cara opuesta.

En un ensayo de difusión, se prepararon tres soluciones independientes de esmalte antifúngico, 6(A), 6(B), 6(C), que contenían respectivamente 25 mg/ml, 0,5 mg/ml y 1 mg/ml de clorhidrato de terbinafina en dimetilsulfóxido (DMSO). Se aplicó cada solución de esmalte antifúngica sobre la cara expuesta de cada disco de pezuña seleccionado (I, II y III). A continuación, la cara recubierta con solución antifúngica del disco de pezuña se puso en contacto con una placa de agar que contenía una capa de suspensión de conidios de *T. mentagrophytes* (ATCC 24953) a una concentración de 5×10^5 y se incubó durante un período de aproximadamente ocho horas. A continuación, la zona de inhibición (diámetro del área que permaneció nítida, es decir, sin crecimiento) se midió en milímetros (mm).

Los resultados pusieron de manifiesto que, para todas las concentraciones de clorhidrato de terbinafina, la difusión tuvo lugar a través de la pezuña, y que el filtrado conservaba la bioactividad. En general, las zonas de inhibición medidas eran inversamente proporcionales en diámetro al espesor del disco de pezuña. El disco de pezuña II, con un espesor comprendido entre aproximadamente 1,1 y aproximadamente 1,5 mm, se consideró parecido al espesor de las uñas humanas.

Ejemplo 7:

Este ejemplo simula el uso clínico de una composición de esmalte de uñas antifúngica de doble acción y de tipo monocapa en uñas humanas utilizando el modelo de pezuña de caballo descrito en el ejemplo 6.

El procedimiento general para simular el uso clínico es el siguiente: la pezuña de caballo se limpia y se enjuaga tres veces con solución tampón. Se cortan secciones de la pezuña de caballo con un espesor de aproximadamente 100 micrómetros utilizando una cuchilla de mandril y se esterilizan en un autoclave. A continuación, las secciones de pezuña individuales se recubren con una composición de esmalte de uñas seleccionada que contiene la cantidad de clorhidrato de terbinafina y potenciador de la penetración mostradas en las composiciones 7(A-H) de la tabla 5 y se dejan en contacto con la composición de esmalte de uñas. Para la comparación, se ponen en contacto de forma parecida secciones de pezuña de caballo con un esmalte de uñas tópico comercial, PENLAC®, que contiene el antifúngico sintético ciclopirox (ejemplo 7(I)). A continuación, las secciones de pezuña tratadas se colocan en una placa de agar una capa de suspensión de conidios de *T. mentagrophytes* (ATCC 24953) a una concentración de 5×10^5 y se incuban durante un período de aproximadamente cuatro días a una temperatura de aproximadamente 35°C. A continuación se midió la zona de inhibición.

Tabla 5

Porcentaje en peso de los ingredientes					
Ejemplo	Terbinafina HCl	DDAIP-HCl	PVP, USP	Alcohol bencílico	Etanol al 100%
7(A)	1	Nada	0,5	0,75	c.s.
7(B)	5	Nada	0,5	0,75	c.s.
7(C)	10	Nada	0,5	0,75	c.s.
7(D)	1	0,5	0,5	0,75	c.s.
7(E)	1	2,5	0,5	0,75	c.s.
7(F)	1	5	0,5	0,75	c.s.
7(G)	5	0,5	0,5	0,75	c.s.
7(H)	10	0,5	0,5	0,75	c.s.
7(I)	Comparativa: solución tópica de esmalte de uñas PENLAC® al 8%				

Nota: el ejemplo 7(I) contiene 80 mg de ciclopirox en una base de solución que consiste en acetato de etilo, NF; y monoéster butílico de poli[metilviniléter/ácido maleico] en alcohol isopropílico (Dermik Laboratories, Inc.).

Ejemplo 8:

Este ejemplo ilustra la actividad fungicida de composiciones de esmalte de uñas antifúngicas de doble acción y de tipo monocapa que contienen clorhidrato de terbinafina y, como potenciador de la penetración, DDAIP-HCl, contra tres cepas del dermatofito *Trichophyton rubrum* (*T. rubrum*), nueve cepas del dermatofito *Trichophyton mentagrophytes* (*T. mentagrophytes*) y diez cepas de la levadura *Candida albicans* (*C. albicans*).

Se prepararon composiciones de esmalte de uñas que contenían clorhidrato de terbinafina, ejemplos 8(A), 8(B), y una composición de control sin fármaco, ejemplo 8(C), con las cantidades indicadas en la tabla 6, y se comparó su eficacia fungicida con la de una composición comercial, ejemplo 8(D): solución tópica de esmalte de uñas PENLAC® al 8% (que contiene ciclopirox).

Tabla 6

Porcentaje en peso de los ingredientes					
Ejemplo	Terbinafina HCl	DDAEP-HCl	PVP, USP	Alcohol bencílico	Etanol al 100%
8(A)	1	Nada	0,5	0,75	c.s.
8(B)	1	0,5	0,5	0,75	c.s.
8(C)	Nada	0,5	0,5	0,75	c.s.
8(D)	Comparativa: solución tópica de esmalte de uñas Penlac® al 8%				

Nota: el ejemplo 8(D) contiene 80 mg de ciclopirox en una base de solución que consiste en acetato de etilo, NF; y monoéster butílico de poli[metilviniléter/ácido maleico] en alcohol isopropílico (Dermik Laboratories, Inc.).

Se evaluó la eficacia fungicida del fármaco basándose en la concentración inhibitoria mínima (CIM) y la concentración fungicida mínima (CFM) mediante un ensayo de microdilución en caldo, así como un ensayo de difusión en placa de agar, midiendo las zonas de inhibición.

El método de microdilución en caldo consistió en una modificación de un método estándar NCCLS M38-A para determinar la sensibilidad de los hongos filamentosos formadores de conidios del National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Dicho método modificado se desarrolló en el Centro de Micología Médica del University Hospitals of Cleveland, de Cleveland, OH), basándose en el método descrito en Jessup y otros, "Antifungal Susceptibility Testing of Dermatophytes: Establishing a Medium for Inducing Conidial Growth and Evaluation of Susceptibility of Clinical Isolates", *Journal of Clinical Microbiology*, 38, 341-344, publicado por la American Society for Microbiology (2000), cuyo contenido se incorpora a la presente memoria como referencia. Sobre la base de un estudio multicéntrico de la reproducibilidad del método modificado para someter a ensayo los

dermatofitos, se ha propuesto la adopción del método modificado como modificación del estándar NCCLS M38-A. A continuación se describe el método modificado.

5 Se someten aislados de dermatofitos a subcultivo en agar de dextrosa de patata (PDA) y se incuban a una temperatura de aproximadamente 30°C durante un período de aproximadamente 4 a aproximadamente 5 días o hasta que se produce una buena conidiación. Se someten a subcultivo aislados de *T. rubrum* en agar de cereal (avena) en lugar de PDA con el fin de inducir la producción de conidios. Se prepara una suspensión de conidios en solución salina estéril limpiando cuidadosamente la superficie de la colonia con una gasa estéril. La suspensión se deja reposar durante un periodo de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 minutos y los conidios se cuentan con un hemocitómetro. Se preparan suspensiones de trabajo de los conidios en 10 ml de medio RPMI 1604 (Difco Laboratories) hasta una concentración final comprendida entre 1 y 3 x 10³ UFC/ml. Se someten a subcultivo controles de levadura en PDA y se incuban a una temperatura de aproximadamente 35°C durante aproximadamente 48 horas. Se preparan inóculos de levadura a una concentración final de 0,5 a 2,5 x 10³ UFC/ml. Para el ensayo CIM, cada pocillo de concentración del fármaco y pocillo de control del crecimiento se inocula con 100 microlitros de suspensión celular y el volumen final en cada pocillo de microtitulación es de 200 microlitros. Las placas de dermatofitos se incuban a una temperatura de aproximadamente 35°C durante 4 días (los controles de levadura durante 48 horas). Se examina visualmente en las placas el 50% y el 80% de inhibición del crecimiento en comparación con el control de crecimiento y los resultados de CIM se registran en microgramos (µg)/ml. Generalmente, el punto final de la CIM se define como la menor concentración que inhibe el 80% del crecimiento de los hongos en comparación con el control del crecimiento. Para llevar a cabo el ensayo de CFM, se extraen 100 µl de cada pocillo de microtitulación sin crecimiento visible y se someten a subcultivo en placas de agar de dextrosa de patata. La concentración más baja que produce < 1-2 colonias se considera la CFM. (El inóculo extraído de los pocillos de microtitulación se siembra para su aislamiento - no hay zonas de inhibición).

25 Para el ensayo de CIM, se lleva a cabo una dilución en caldo en pocillos de microtitulación con RPMI 1064 como diluyente. El ensayo de CFM se lleva a cabo mediante subcultivo de los pocillos de microtitulación procedentes del ensayo de CIM.

30 Para el ensayo de difusión en agar, el inóculo estandarizado de conidios se aplica a la superficie de una placa de agar de dextrosa de patata y se deja secar. A continuación, los pocillos se cortan en el agar y la composición de ensayo se introduce en los pocillos y se deja difundir, evidenciándose la actividad antifúngica a través de las zonas de inhibición del crecimiento (es decir, las zonas que permanecen nítidas, sin crecimiento) en la superficie de las placas medidas en milímetros (mm) de diámetro.

35 Se llevó a cabo un ensayo de difusión en agar utilizando placas de agar de dextrosa de patata con una capa de suspensión de conidios con una concentración de 5 x 10⁵ UFC/ml. Las placas se inocularon por separado con composiciones de ensayo sin diluir de los ejemplos 8(A-D) añadiendo 200 µl de composiciones de ensayo sin diluir a los pocillos cortados en el agar y dejándolos difundir. A continuación, las placas inoculadas se incubaron a aproximadamente 35°C durante 4 días para los dermatofitos y durante 48 horas para la levadura. La medición del intervalo y el diámetro medio en milímetros (mm) de los ensayos de Zona de Inhibición (Zona) de las composiciones de esmalte de uñas de la tabla 6 se indican en la siguiente tabla 6-A.

TABLA 6-A

Organismo	Ej. 8(A)		Ej. 8(B)		Ej. 8(C)		Ej. 8(D)	
	Zona (mm)		Zona (mm)		Zona (mm)		Zona (mm)	
	Intervalo	Media	Intervalo	Media	Intervalo	Media	Intervalo	Media
<i>T. mentagrophytes</i> , n = 9	95-100	97,9	95-100	97,4	13-18	16	30-36	32,2
<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

45 Los datos de la tabla 6-A muestran que las composiciones de esmalte de uñas que contienen terbinafina, ejemplos 8(A) y 8(B), eran fúngicamente activas contra los tres organismos y esencialmente equivalentes en actividad entre ellas. La composición sin fármaco, ejemplo 8(C), se consideró esencialmente ineficaz contra la levadura y débilmente eficaz contra los dos hongos dermatofitos, lo que indica que dicha actividad se podía atribuir probablemente a los efectos antimicrobianos aportados por el alcohol bencílico y el etanol. Las composiciones de esmalte de uñas que contenían terbinafina se consideraron aproximadamente tres veces más eficaces contra los hongos dermatofitos *T. mentagrophytes* y *T. rubrum* que los esmaltes de uñas comerciales que contienen ciclopirox, y eran esencialmente equivalentes a los esmaltes de uñas comerciales contra la levadura *C. albicans*.

55 Ejemplo 9:

60 La actividad fungicida del clorhidrato de terbinafina contra los hongos dermatofitos *T. mentagrophytes* (ATCC 24953) se ilustra en el ensayo modificado de dilución en caldo del NCCLS descrito en el ejemplo 8, basado en la concentración inhibitoria mínima (CIM) y la concentración fungicida mínima (CFM), así como en un ensayo de difusión en placa de agar que mide las zonas de inhibición.

Se prepararon una composición de placebo, ejemplo 9(A), dos composiciones de esmalte de uñas que contenían clorhidrato de terbinafina, ejemplos 9(B) y 9(C), y una composición comparativa sin fármaco, ejemplo 9(D), con las cantidades indicadas en la tabla 7. También se prepararon soluciones en dimetilsulfóxido (DMSO) de clorhidrato de terbinafina, del potenciador de la penetración DDAIP HCl y combinaciones de los mismos (ejemplos 9(E-H) en las cantidades también indicadas en la tabla 7). Para la comparación se incluyó la solución de esmalte de uñas comercial PENLAC®.

Tabla 7

Porcentaje en peso de los ingredientes					
Ejemplo	Terbinafina HCl	DDAIP·HCl	PVP, USP	Alcohol bencílico	Etanol al 100%
9(A) (control)	Nada	Nada	0,5	0,75	c.s.
9(B)	1	0,5	0,5	0,75	c.s.
9(C)	1	Nada	0,5	0,75	c.s.
9(D)	Nada	0,5	0,5	0,75	c.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)	Comparativa: solución tópica de esmalte de uñas Penlac® al 8%				

Nota: el ejemplo 9(I) contiene 80 mg de ciclopirox en una base de solución que consiste en acetato de etilo, NF; alcohol isopropílico, USP; y monoéster butílico de poli[metilviniléter/ácido maleico] en alcohol isopropílico (Dermik Laboratories, Inc.).

El ensayo de CIM se determinó utilizando el procedimiento de dilución en caldo descrito en el ejemplo 8 y llevado a cabo en pocillos de microtitulación con RPMI 1604 como diluyente. Se prepararon diluciones en serie de cada composición de ensayo en diluyente RPMI y a continuación se añadieron 100 µl de composición de ensayo sin diluir y de cada composición diluida al respectivo pocillo de microtitulación. A continuación se añadió suspensión de conidios (100 µl) a cada pocillo y las placas se incubaron a una temperatura de incubación de aproximadamente 35°C durante un período de incubación de 4 días para los dermatofitos y 48 horas para las levaduras. Para la determinación de la CFM, se añadió composición de ensayo sin diluir a los pocillos cortados en el agar y se dejaron difundir. El punto final de la CIM era la menor concentración que inhibía el 80% del crecimiento de los hongos en comparación con el control del crecimiento. El punto final de la CFM era la concentración más baja que producía 1-2 colonias. Se midió el tamaño de la zona de inhibición (diámetro del área que permanecía nítida, es decir, sin crecimiento).

La zona de inhibición (diámetro en mm) y los factores de dilución para los ensayos de CIM y CFM obtenidos con cada una de las composiciones se indican en la tabla 7-A.

Tabla 7-A

Ejemplo nº	Tamaño de la zona (mm)	Dilución (composición:diluyente)	
		CIM	CFM
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
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 esmalte de uñas que contienen terbinafina, ejemplos 9(B) y 9(C), eran fungicidas en la dilución más alta (> 1:512). Las composiciones sin terbinafina, ejemplos 9(A) y 9(D), eran débilmente fungicidas, sobre la base de los ensayos de CIM, pero no produjeron ninguna zona de inhibición, lo que indica que probablemente cualquier efecto inhibitorio observado se puede atribuir principalmente a una contribución antimicrobiana por parte del alcohol bencílico y el etanol del vehículo. Las composiciones que contenían terbinafina se consideraron 2,4 veces más eficaces que el esmalte de uñas comercial, ejemplo 9(I), en concentraciones volumétricas equivalentes, basándose en la zona de inhibición. El esmalte de uñas comercial era comparable a las composiciones que contenían terbinafina basándose en los ensayos de CIM y CFM. Se encontraron algunas dificultades con el esmalte de uñas comercial en las concentraciones más altas debido a la evaporación del vehículo del esmalte y el endurecimiento del mismo en el pocillo de microtitulación.

5 En disolvente DMSO, la eficacia fungicida para una dilución de > 1:512 de clorhidrato de terbinafina a 1 mg/ml de concentración se confirmó nuevamente en el ejemplo 9(F), con cierta eficacia débil, como mucho, por parte del potenciador de la penetración solo (ejemplo 9(E)) basándose en la CIM. Para una concentración de clorhidrato de terbinafina de 1 µg/ml, la eficacia fungicida del clorhidrato de terbinafina fue esencialmente equivalente estando o no presente el potenciador de la penetración (ejemplos 9(G), 9(H)).

Lo que se ha descrito anteriormente pretende ilustrar la presente invención sin limitarla en ningún aspecto. Se pueden llevar a cabo numerosas variaciones y modificaciones sin apartarse, por ello, del verdadero espíritu y alcance de la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Composición de esmalte de uñas antifúngica, de doble acción, de tipo monocapa, que comprende:

una cantidad fungicida eficaz de un agente antifúngico;

un éster carboxílico (C₂-C₁₈) de alquilo (C₄-C₁₈) N,N-di(C₁-C₈)alquilamino sustituido o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla del mismo con un alcohol farmacéuticamente aceptable;

una cantidad formadora de película de un polímero hidrófilo; y

un vehículo orgánico volátil farmacéuticamente aceptable,

proporcionando la composición un recubrimiento fungicida sustancialmente soluble en agua en contacto con una uña sensible a los hongos o infectada por los mismos para mejorar o prevenir la infección por hongos de la misma.

2. Composición de esmalte de uñas antifúngica, de doble acción, de tipo bicapa, que comprende:

una primera composición de esmalte de uñas antifúngica que contiene una cantidad fungicida eficaz de un agente antifúngico dispersada en un vehículo orgánico volátil farmacológicamente tolerable; y

una segunda composición de esmalte de uñas antifúngica que contiene una cantidad formadora de película de un polímero hidrófilo, una cantidad fungicida eficaz de un agente antifúngico, un vehículo orgánico volátil farmacéuticamente aceptable y un éster carboxílico (C₂-C₁₈) de alquilo (C₄-C₁₈) N,N-di(C₁-C₈)alquilamino sustituido o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla del mismo con un alcohol farmacéuticamente aceptable,

en la que la primera composición de esmalte de uñas antifúngica incluye opcionalmente un éster carboxílico (C₂-C₁₈) de alquilo (C₄-C₁₈) N,N-di(C₁-C₈)alquilamino sustituido o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla del mismo con un alcohol farmacéuticamente aceptable; y

en la que la primera composición de esmalte de uñas antifúngica proporciona una primera capa fungicida en una uña sensible a los hongos o infectada por los ismos al entrar en contacto con la misma, y la segunda composición de esmalte de uñas antifúngica proporciona un recubrimiento de película fungicida sobre la uña recubierta con la primera capa antifúngica en el contacto posterior con la misma.

3. Composición de esmalte de uñas antifúngica según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en la que el agente antifúngico se selecciona de entre el grupo formado por allamina y antifúngicos azólicos.

4. Composición de esmalte de uñas antifúngica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el agente antifúngico es el clorhidrato de terbinafina.

5. Composición de esmalte de uñas antifúngica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el éster carboxílico (C₂-C₁₈) de alquilo (C₄-C₁₈) N,N-di(C₁-C₈)alquilamino sustituido comprende clorhidrato de dodecil-2-(N,N-dimetilamino)isopropionato.

6. Composición de esmalte de uñas antifúngica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el alcohol farmacéuticamente aceptable comprende un alcohol aromático.

7. Composición de esmalte de uñas antifúngica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el polímero hidrófilo se selecciona de entre el grupo formado por un polímero que comprende una unidad monomérica de vinilpirrolidona, una goma y una resina.

8. Composición de esmalte de uñas antifúngica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el polímero hidrófilo es una polivinilpirrolidona.

9. Composición de esmalte de uñas antifúngica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que el vehículo es un alcohol que presenta entre 2 y aproximadamente 5 átomos de carbono.

10. Composición de esmalte de uñas antifúngica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que, en la composición de esmalte de uñas antifúngica de tipo monocapa o en la primera composición de esmalte de uñas antifúngica de tipo bicapa, el agente antifúngico está presente, con respecto al peso total de la composición, en una cantidad comprendida entre aproximadamente el 0,1 y aproximadamente el 20 por ciento en peso.

11. Composición de esmalte de uñas antifúngica según la reivindicación 4, en la que, en la composición de esmalte de uñas antifúngica de tipo monocapa o en la primera composición de esmalte de uñas antifúngica de tipo bicapa, el

clorhidrato de terbinafina está presente, con respecto al peso total de la composición, en una cantidad comprendida entre aproximadamente el 0,5 y aproximadamente el 10 por ciento en peso.

5 12. Composición de esmalte de uñas antifúngica según una de las reivindicaciones 1 a 11, en la que, con respecto al peso total de la composición, el clorhidrato de dodecil-2-(N,N-dimetilamino)isopropionato está presente en una cantidad total comprendida entre aproximadamente el 0,1 y aproximadamente el 25 por ciento en peso.

10 13. Composición de esmalte de uñas antifúngica según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 12, en la que, con respecto al peso total de la composición, está presente entre aproximadamente un 0,1 y aproximadamente un 10 por ciento en peso de clorhidrato de dodecil-2-(N,N-dimetilamino)isopropionato y entre aproximadamente un 0,1 y aproximadamente un 10% en peso de alcohol bencílico.

15 14. Composición de esmalte de uñas antifúngica según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 13, en la que, con respecto al peso total de la composición, el polímero hidrófilo está presente en una cantidad comprendida entre aproximadamente el 0,1 y aproximadamente el 5 por ciento en peso.

15. Composición de esmalte de uñas antifúngica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, que incluye un antiinfeccioso auxiliar.

20 16. Composición de esmalte de uñas antifúngica según la reivindicación 2, en la que el agente antifúngico está presente, con respecto al peso total de la composición, en una cantidad comprendida entre aproximadamente el 0,5 y aproximadamente el 20 por ciento en peso en la primera composición de esmalte de uñas antifúngica, y en una cantidad comprendida entre aproximadamente el 0,1 y aproximadamente el 15 por ciento en peso en la segunda composición de esmalte de uñas antifúngica.

25 17. Composición de esmalte de uñas antifúngica según la reivindicación 2, en la que la primera composición de esmalte de uñas antifúngica comprende, con respecto al peso total de la composición, aproximadamente un 10 por ciento en peso de terbinafina en etanol y la segunda composición de esmalte de uñas antifúngica comprende aproximadamente 20 partes en peso de polivinilpirrolidona, aproximadamente 3 partes en peso de terbinafina y aproximadamente 47 partes en peso de etanol.

35 18. Composición de esmalte de uñas antifúngica de tipo monocapa según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 15, para mejorar o prevenir una infección por hongos en una uña del pie o de la mano poniendo en contacto una uña sensible a los hongos o infectada por los mismos y el tejido cutáneo adyacente a la misma con dicha composición de esmalte de uñas por lo menos una vez al día para proporcionarle un recubrimiento fungicida esencialmente uniforme y manteniendo dicho contacto durante un periodo, por lo menos, de aproximadamente 0,5 horas.

19. Composición de esmalte de uñas antifúngica, de doble acción, de tipo bicapa, que comprende:

40 una primera composición de esmalte de uñas antifúngica que comprende una cantidad fungicida eficaz de un agente antifúngico, un vehículo volátil farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, un éster carboxílico (C₂-C₁₈) de alquilo (C₄-C₁₈) N,N-di(C₁-C₈)alquilamino sustituido o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla del mismo con un alcohol farmacéuticamente aceptable; y

45 una segunda composición de esmalte de uñas antifúngica que comprende una cantidad formadora de película de un polímero hidrófilo, una cantidad fungicida eficaz de un agente antifúngico, un vehículo volátil farmacéuticamente aceptable y un éster carboxílico (C₂-C₁₈) de alquilo (C₄-C₁₈) N,N-di(C₁-C₈)alquilamino sustituido o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla del mismo con un alcohol farmacéuticamente aceptable,

50 para mejorar o prevenir una infección por hongos en una uña del pie o de la mano sensible a los hongos, mediante por lo menos una vez al día:

55 (a) la aplicación de la primera composición de esmalte de uñas antifúngica a una uña sensible a los hongos o infectada por los mismos y al tejido cutáneo adyacente a la misma para proporcionar una primera capa fungicida;

(b) el secado de la primera capa fungicida hasta que la uña recubierta con dicha primera capa fungicida esté esencialmente seca al tacto;

60 (c) la aplicación en la uña recubierta con la primera capa fungicida sustancialmente seca de una cantidad suficiente formadora de película de la segunda composición de esmalte de uñas antifúngica para proporcionar un recubrimiento de película fungicida sustancialmente uniforme.

65 20. Composición de esmalte de uñas antifúngica según la reivindicación 19, en la que la primera composición de esmalte de uñas antifúngica comprende, con respecto al peso total de la composición, aproximadamente un 10 por ciento en peso de terbinafina en etanol; y la segunda composición de esmalte de uñas antifúngica comprende

aproximadamente 20 partes en peso de polivinilpirrolidona, aproximadamente 3 partes en peso de terbinafina y aproximadamente 47 partes en peso de etanol.

- 5 21. Composición de esmalte de uñas antifúngica según la reivindicación 19, en la que la primera composición de esmalte de uñas antifúngica comprende, con respecto al peso total de la composición, aproximadamente un 10 por ciento en peso de terbinafina, entre aproximadamente un 0,5 y aproximadamente un 1 por ciento en peso de clorhidrato de dodecil-2-(N,N-dimetilamino)isopropionato, y el resto de etanol.
- 10 22. Composición de esmalte de uñas antifúngica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en forma envasada.
23. Artículo manufacturado que comprende un kit que contiene, por lo menos, una composición envasada según la reivindicación 22.
- 15 24. Artículo manufacturado que comprende un kit que contiene la composición de esmalte de uñas antifúngica de tipo bicapa según la reivindicación 2, en el que la primera y la segunda composiciones de esmalte de uñas antifúngicas están envasadas por separado.

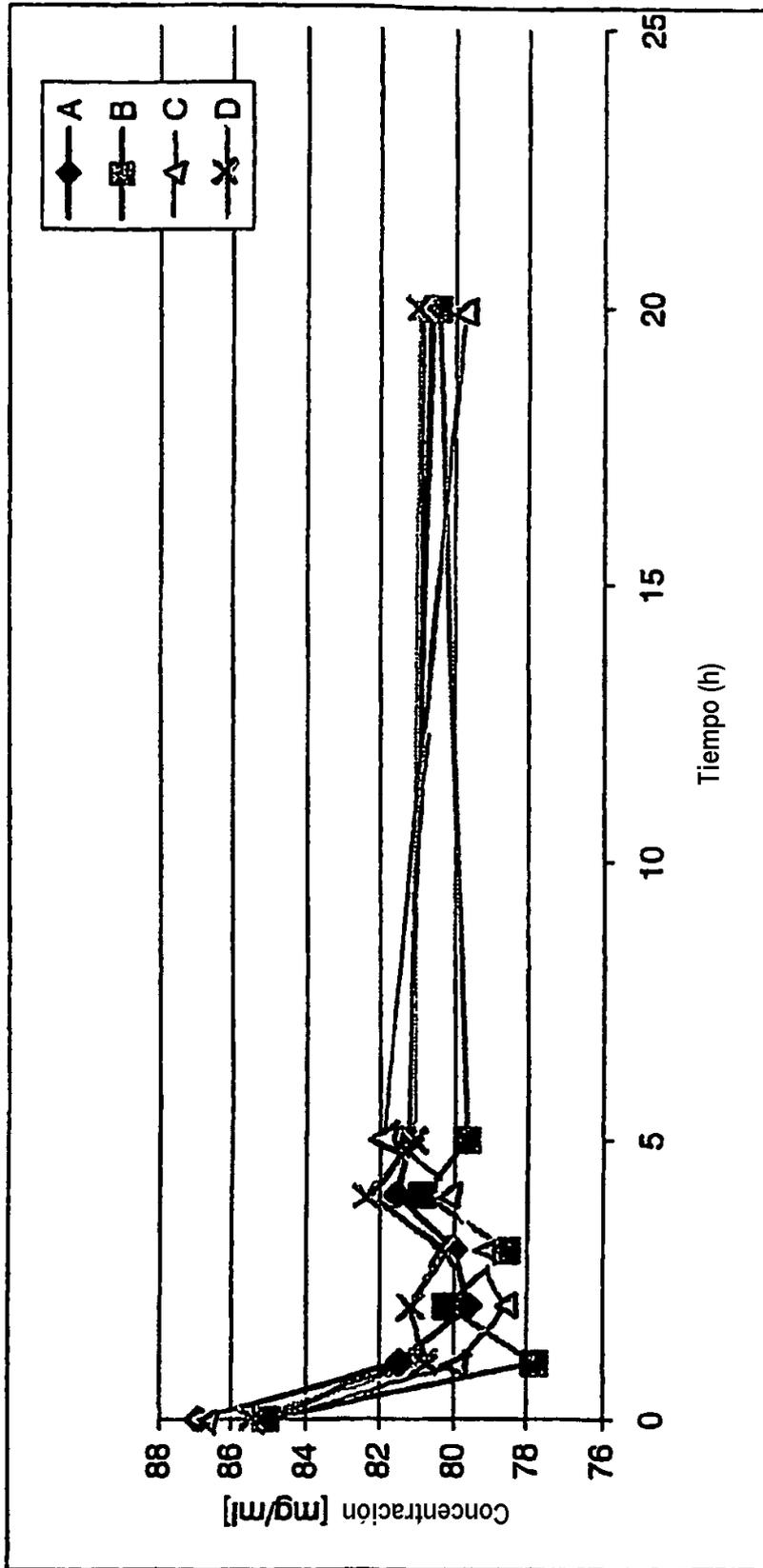


FIGURA 1

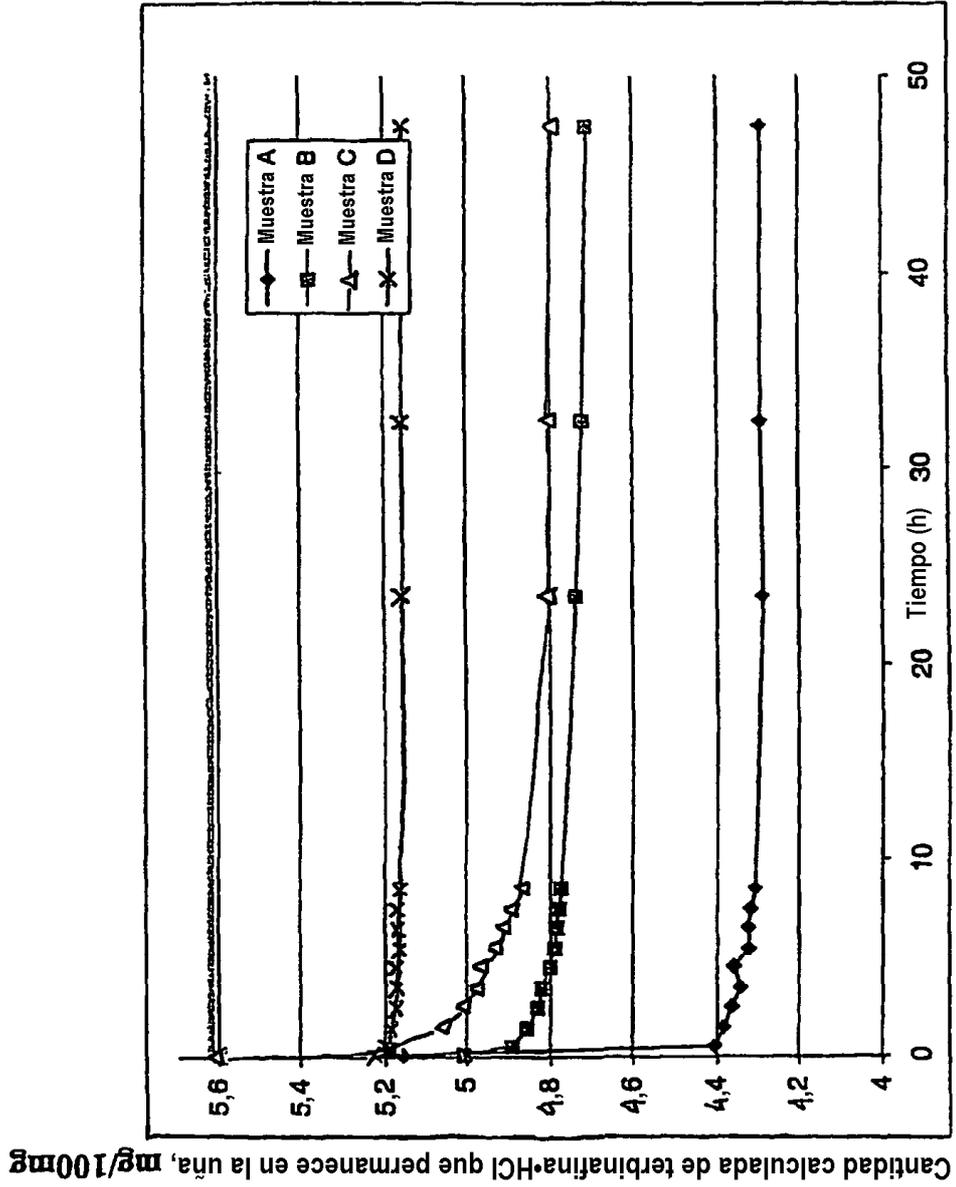


FIGURA 2

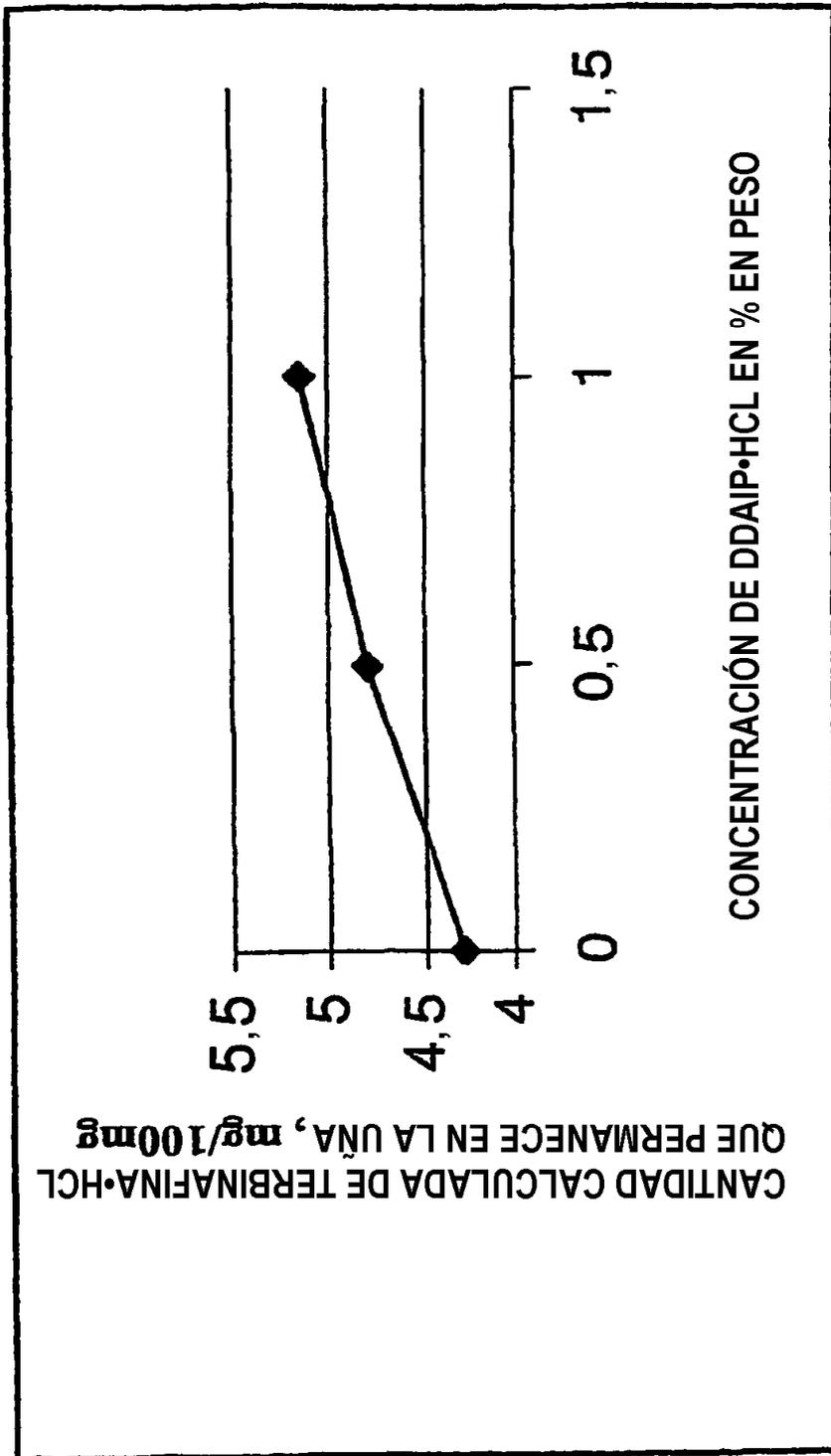


FIGURA 3

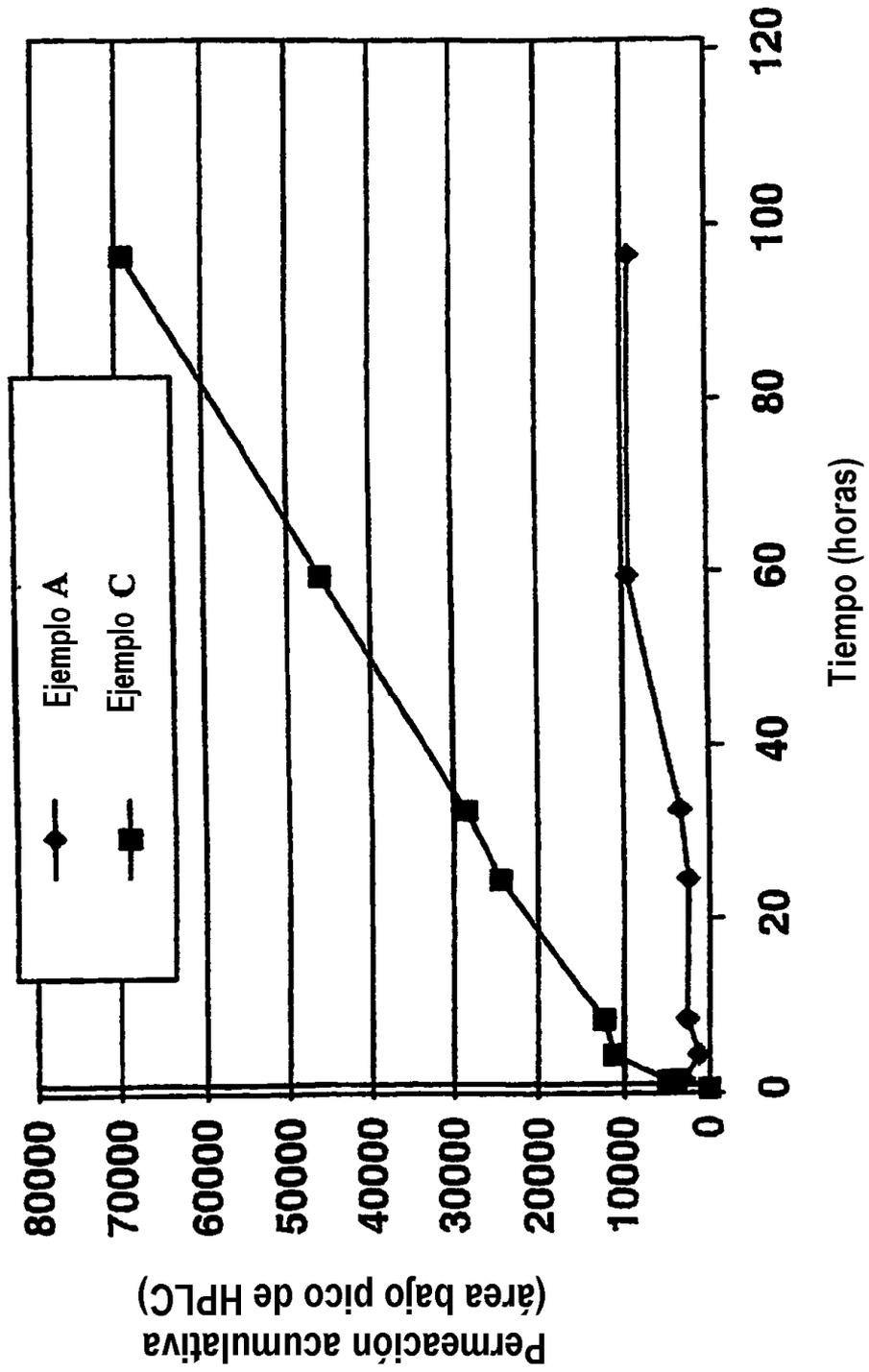


FIGURA 4