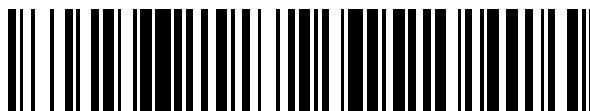


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 468 540**

51 Int. Cl.:

A01N 43/50 (2006.01)

A61K 31/4178 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61K 47/08 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 47/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.02.2010 E 10741847 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.05.2014 EP 2395839**

54 Título: **Formulación antifúngica**

30 Prioridad:

23.03.2009 US 162661 P

13.02.2009 US 152658 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

16.06.2014

73 Titular/es:

TOPICA PHARMACEUTICALS, INC (100.0%)
4300 El Camino Real, Suite 101
Los Altos, CA 94022, US

72 Inventor/es:

VONTZ, CHARLES GREGORY;
NAKAMURA, NORIFUMI;
DE PORCERI-MORTON, CATHERINE;
HUGHES, JEFF;
SHAH, BHAVESH;
GERTAS, PETER y
KULKARNI, VITTHAL

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 468 540 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

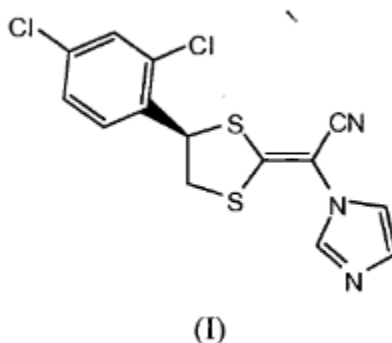
Formulación antifúngica

- 5 La presente solicitud se refiere a composiciones y formulaciones farmacéuticas que se pueden usar para tratamientos antifúngicos que incluyen, pero sin limitación, dermatomicosis y onicomicosis.

Antecedente de la invención

- 10 Un número indeterminado de agentes antimicóticos de imidazol están en investigación o se utilizan para el tratamiento de la dermatomicosis (una infección de la piel producida por dermatofitos u otros hongos) o de la onicomicosis (una infección fúngica de la placa de la uña y/o del lecho de la uña). Uno de dichos agentes antimicóticos autorizados y lanzados en Japón para la micosis cutánea tal como Tinea pedis, Tinea corporis y Tinea cruris, así como la infección por candidiasis y Tinea versicolor es luliconazol (Lulicon®, Crema y Disolución al 1%).

- 15 El compuesto luliconazol está representado por la fórmula (I):



- 20 Luliconazol es un compuesto seleccionado a partir de análogos de su predecesor lanoconazol, que se ha utilizado clínicamente para el tratamiento de la dermatomicosis. Se cree que luliconazol produce su efecto antifúngico inhibiendo la síntesis de ergosterol, que es un constituyente de la membrana celular de los hongos. La actividad antifúngica de luliconazol se ha ensayado recientemente frente a hongos dermatomicóticos clínicamente importantes y se ha comparado con otros fármacos antifúngicos de referencia representativos. Luliconazol demostró mayor potencia frente a *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* y *Trichophyton tonsurans* que los fármacos de referencia, tales como alilamina (terbinafina), tiocarbamato (liranaftato), bencilamina (butenafina), morfolina (amorolfina), y azoles (ketoconazol, clotrimazol, neticonazol, miconazol y bifonazol). Koga y col., Med. Mycol. (2008) 1-8.

- 30 La concentración de luliconazol en una crema estable se encuentra en el producto comercial Lulicon® a un 1% en peso. Se han descrito cremas y otras formulaciones líquidas que contienen luliconazol que tienen de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 5% en peso de luliconazol. Consulte, *por ejemplo*, publicaciones de patentes estadounidenses con números US2009/0137651, publicada el 28 de mayo de 2009; US2009/0076109, publicada el 19 de marzo de 2009; y US2009/0030059, publicada el 29 de enero de 2009. Se sabe que las cremas y otras formulaciones líquidas que contienen más de un 5% de luliconazol son inestables y difíciles de solubilizar, dando como resultado la cristalización o la precipitación del compuesto fuera de la disolución. No obstante, sigue habiendo necesidad de dichas formulaciones, *por ejemplo*, para su uso en el tratamiento de la dermatomicosis y la onicomicosis.

- 40 Tinea pedis, conocida también como pie del atleta, es la más común de las dermatomicosis, afectando hasta un 10 por ciento de la población general. Sin embargo, la onicomicosis, que representa hasta un 50% de todas las enfermedades de las uñas y afecta a aproximadamente 35 millones de personas solo en los Estados Unidos, es mucho más difícil de tratar que Tinea pedis, por diversos motivos, tales como el sitio de la infección, el tiempo requerido para regenerar la uña sana, y la composición de la uña en comparación con la de la piel. Dahdah, M.J. y col., (2006) U.S. Dermatology Review 1-4. Como resultado, las formulaciones que son suficientes en el tratamiento de Tinea pedis no son generalmente suficientes para el tratamiento de la onicomicosis.

- 50 El sitio de la infección fúngica en la onicomicosis hace que su tratamiento represente particularmente un desafío. La onicomicosis subungueal distal (OSD), que es la más común de las onicomicosis, se caracteriza por invasión fúngica del lecho de la uña y por debajo de la placa de la uña comenzando en el hiponiquio. Los hallazgos clínicos asociados con la OSD incluyen decoloración de la uña (amarilleamiento u otra decoloración tal como la presencia de color negro o marrón), engrosamiento, restos subungueales y pérdida de unión de la placa de la uña al lecho de la uña. La uña también se puede volver quebradiza y desmenuzarse. La OSD puede producir una desfiguración de la uña extrema y a menudo da como resultado dolor. El tratamiento de la región infectada con una composición

farmacéutica tópica requiere administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición del principio activo a través de la uña a fin de alcanzar el sitio de la infección. El único tratamiento tópico autorizado por la U.S. Food and Drug Agency para la onicomicosis es ciclopirox (Penlac[®], Dermik) una disolución tópica al 8% aplicada como una laca de uñas. En De Berker, N. Engl. J. Med. (2009)360: 2108-16, la cura micológica para la OSD utilizando Penlac diariamente durante 48 semanas se ha notificado que es del 28 al 36 %. Sin embargo, se consiguió una uña transparente solo en el 7% de los casos. Amorolfina (Loceryl[®], Galderma) es otro tratamiento tópico que tiene periodos de tratamiento largos y bajas tasas de cura, probablemente como resultado de una mala penetración del fármaco a través de la uña. De Berker, más arriba. Los agentes terapéuticos tópicos para la onicomicosis no consiguen, por tanto, proporcionar un óptimo tratamiento del sitio de la infección. Los fármacos administrados por vía oral son una alternativa a los tratamientos tópicos para la onicomicosis, pero tienen sus propias desventajas, incluyendo la exposición sistémica prolongada a un principio activo cuando se infecta solo un sitio específico. Ketoconazol (Nizoral[®], Janssen- Cilag) fue el primer imidazol oral introducido para el tratamiento de la onicomicosis en la década de los 80 del anterior siglo. Sin embargo, debido a la hepatotoxicidad su uso está ahora restringido a las infecciones de la uña que han fracasado en responder a otros tratamientos. Griseofulvin (Grisovin[®], Glaxo Wellcome) es un agente terapéutico oral que ha estado disponible desde los años 50 del anterior siglo que da como resultado unos índices de curación bajos y unas elevadas tasas de recidiva. Elewski, B.E., Clinical Microbiology Reviews (1998)11:415-429. Los nuevos antifúngicos orales, terbinafina (Lamisil[®]) e itraconazol (Sporanox[®]) son eficaces en el tratamiento de la onicomicosis con tasas de curación micológica del 70-80% y periodos de tratamiento de 12-16 semanas. Sin embargo, incluso en los nuevos antifúngicos orales, el porcentaje de pacientes que presenta curación micológica y curación clínica sigue siendo bajo. Por ejemplo, En un estudio de pacientes que se estaban tratando de onicomicosis de la uña del dedo del pie con Lamisil[®], solo un 38% de pacientes tratados demostró curación micológica (incidencia simultánea de KOH negativo más cultivo negativo) y curación clínica (0% de implicación de la uña). Consulte el prospecto de Lamisil[®]. En un estudio de pacientes que se estaban tratando de onicomicosis de la uña del dedo del pie con Sporanox[®], solo un 14% de pacientes tratados demostró curación micológica y curación clínica. Consulte el prospecto de Sporanox[®]. Estos fármacos tienen también efectos secundarios significativos e interactúan con muchas medicaciones, lo que limita su uso. Por ejemplo, se ha producido en pacientes una insuficiencia hepática que ha requerido trasplante de hígado o que ha dado como resultado el fallecimiento, con y sin enfermedad hepática persistente, tomando Lamisil[®] oral para el tratamiento de la onicomicosis. Además, Se sabe que Lamisil[®] inhibe la isozima CYP450 2D6. Los fármacos que son metabolizados predominantemente por la isozima CYP450 2D6 incluyen antidepressivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, beta bloqueantes, antiarrítmicos de clase 1C e inhibidores de la monoamino oxidasa de tipo B, y los individuos que están tomando una o más de estas medicaciones de forma simultánea con Lamisil[®] deben de ser vigilados cuidadosamente y pueden requerir una reducción en la dosificación de dichos fármacos. Sporanox[®] se ha asociado con casos de hepatotoxicidad serios, Incluyendo insuficiencia hepática y fallecimiento, con determinados casos que se han producido en individuos que no tenían ninguna enfermedad hepática preexistente o una dolencia médica subyacente grave. Sporanox[®], que es un inhibidor de CYP3A4, está también contraindicado en pacientes con evidencias de disfunción ventricular tales como pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva y en pacientes que toman cisaprida, pimozida, levacetilmetadol (levometadil), o quinidina de forma simultánea con Sporanox[®] y/u otros inhibidores de CYP3A4. De esta manera, los tratamientos orales no proporcionan tasas de curación suficientes o eficaces, están asociados con series de efectos secundarios adversos y limitados en su aplicación. Sigue habiendo una significativa necesidad médica sin cumplir para un tratamiento eficaz de la onicomicosis. Un tratamiento que tiene pocos y/o menores efectos secundarios graves que los asociados con tratamientos actuales que serían particularmente beneficiosos.

Debido a que algunas infecciones por onicomicosis pueden requerir hasta un año de tratamiento para sanar, la uña sin infectar vuelve a crecer completamente, el principio activo debe estar presente en el sitio infectado en concentraciones terapéuticas suficiente grandes para efectuar la curación. Dichos agentes deberían evitar también la recaída y la reinfección tras la suspensión del tratamiento, tienen efectos secundarios mínimos y presentan un aceptable perfil de seguridad. Se requiere por tanto la administración crónica tanto de tratamiento tópico como de oral, y durará normalmente durante el periodo de tiempo necesarios para que vuelvan a crecer, nuevas uñas sanas, que puede variar sobre una base individual. Los periodos de tratamiento de la onicomicosis comienzan generalmente a lo largo de diversas semanas a diversos meses a duran hasta un año. La administración crónica de un fármaco tópico o antifúngico oral presenta riesgos de toxicidad únicos. Por ejemplo, incluso si un principio activo parece seguro para el uso crónico, su administración tópica debe llevarse a cabo de manera que formule el principio activo a una concentración deseada y cuando el propio vehículo sea seguro para la administración crónica a la uña. La administración crónica de una composición tópica requiere también el cumplimiento terapéutico del paciente, que puede estar comprometido si el régimen de tratamiento es difícil o de otra manera indeseable. Por ejemplo, el cumplimiento terapéutico en el tratamiento de la onicomicosis es más probable que esté comprometido si la composición farmacéutica tiene una o más de las siguientes características: es pegajosa o tiene una textura desagradable, irrita la uña o la piel que la rodea, deja una película incómoda sobre la uña, es complicada de aplicar (por ejemplo, cuando su aplicación da como resultado una pérdida en la que la composición no se queda sobre la uña y rueda o se filtra de manera incontrolable y sobre la piel que la rodea), tiene un mal olor, requiere una retirada periódica (por ejemplo, semanalmente) de la película o laca resultante, y similares. De esta manera, en el contexto de la administración crónica de un principio activo a la uña, las características de seguridad y comportamiento de la composición farmacéutica que contiene el principio activo son muy importantes. La administración crónica de un fármaco oral requiere también el cumplimiento terapéutico. Además, la administración crónica de un fármaco oral en

el tratamiento de la onicomycosis da como resultado una exposición sistémica prolongada al principio activo, que puede tener consecuencias adversas para la salud tal como interacciones fármaco-fármaco no deseadas con las medicaciones existentes y riesgos de toxicidad, ambas cuales pueden limitar mucho en una gran parte de la población de pacientes (*por ejemplo*, en los pacientes de la tercera edad que son más susceptibles a la onicomycosis y que también es más probable que estén en un régimen diario con otros agentes farmacéuticos). Los pacientes que toman medicaciones antifúngicas orales deberían tener también evaluaciones periódicas en laboratorio para vigilar el funcionamiento de las células del hígado y de la sangre. Elewski, B.E., más arriba.

La onicomycosis afecta a las uñas de los dedos del pie sustancialmente más que a las uñas de los dedos de la mano y las uñas de los dedos del pie son aproximadamente dos veces más gruesas que las uñas de los dedos de la mano. La prevalencia notificada de la onicomycosis en las uñas de los dedos del pie en poblaciones de adultos occidentales es aproximadamente del 14% y aumenta con la edad. De Berker, más arriba. La placa de la uña, a través de la cual debe viajar un principio activo para alcanzar el sitio de la infección de onicomycosis, es densa y dura. Además, la placa de la uña de las uñas de los dedos del pie es sustancialmente más gruesa que la placa de la uña de las uñas de los dedos de la mano, constituyendo una formidable barrera al lecho de la uña. En contraste al tratamiento de Tinea pedis, en el que el principio activo ha de atravesar el *estrato córneo* fino, elástico y flexible (la capa más externa de la epidermis) de la piel, el tratamiento de la onicomycosis requiere que un principio activo atraviese la dura, densa y gruesa placa de la uña en una uña del dedo de la mano o una uña del dedo del pie. La barrera natural de la uña constituye un ambiente más duro y una ruta de difusión mucho más larga para la administración del fármaco en comparación con las aplicaciones de tratamiento que solo necesitan penetrar en el *estrato córneo* de la piel, donde las uñas de los dedos del pie tienen aproximadamente el doble de ruta de difusión que las uñas de los dedos de la mano. Las diferencias físicas y químicas entre la uña y el *estrato córneo* constituyen un desafío para el tratamiento única de las infecciones fúngicas que afectan la uña, especialmente la uña del dedo del pie, que no se comparten por las infecciones fúngicas de la piel.

Los factores que contribuyen al desarrollo de la onicomycosis incluyen la edad avanzada, diabetes (que reduce la circulación de las extremidades), los antecedentes de infecciones previas, llevar puesto calzado que retenga el calor y la humedad, aseos comunitarios, inmunosupresión (por ejemplo, infección por VIH, el uso de antibióticos o de fármacos inmunosupresores), traumatismos en la uña, uso de herramientas de manicura insuficientemente limpias, mala salud general, y climas cálidos.

Se estima que aproximadamente la mitad de los afectados por onicomycosis no están recibiendo tratamiento. Medical News Today, 21 de marzo de 2008. Sin embargo, es importante tratar la onicomycosis, ya que es una infección y no se resuelve de forma espontánea. La infección puede empeorar, extenderse a otras localizaciones sin infectar (*por ejemplo*, otras uñas o a la piel que las rodea) o infectar otros individuos. Las infecciones por onicomycosis pueden afectar en gran manera la calidad de vida de los individuos y producir dolor y morbilidad. Las infecciones de las uñas de los dedos de la mano, que son plenamente visibles, pueden ser cosméticamente inaceptables y dar como resultado vergüenza, tensión emocional, pérdida de autoestima, ansiedad y depresión. Los individuos con onicomycosis moderada a grave pueden experimentar límites en el comportamiento manual y de deambulación, perdiendo su capacidad para llevar a cabo muchas tareas rutinarias.

Los tratamientos actuales no resuelven suficiente o eficazmente los desafíos que presenta la onicomycosis. Los tratamientos tópicos existentes para la onicomycosis tienen bajas tasas de curación micológica y malas tasas de curación completa. Pueden ser también incómodos para el usuario, requiriendo la aplicación diaria de la laca de uñas y la eliminación semanal de la película resultante. Los tratamientos orales para la onicomycosis están asociados con tasas de curación micológica superiores que las de los tratamientos tópicos existentes, pero estos fármacos presentan malas tasas de curación, están contraindicados en numerosas poblaciones de pacientes y se han asociado con efectos secundarios graves, e incluso mortales. Debido a las bajas tasas de curación y a los significativos inconvenientes de los tratamientos, se desea el desarrollo de nuevos tratamientos tópicos para la onicomycosis. Se desea particularmente un tratamiento tópico que dé como resultado tasas de curación elevadas, proporcione una uña transparente, tenga mínimos efectos secundarios, y esté asociado con un elevado cumplimiento terapéutico del paciente. Un tratamiento tópico eficaz para la onicomycosis se dirige preferentemente a cada uno de los desafíos presentados por la onicomycosis. Las composiciones y formulaciones descritas en el presente documento proporcionan una solución significativa a este problema y proporcionan beneficios adicionales que se proporcionan en el presente documento.

Se pretende que los anteriores ejemplos de la técnica y las limitaciones relacionadas sean ilustrativos y no exclusivos. Serán evidentes para los expertos en la materia otras limitaciones de la técnica relacionada tras una lectura de la memoria descriptiva que se proporciona en el presente documento.

El documento US2009/0030059 describe una composición farmacéutica para uso externo que incluye: (i) luliconazol y/o una de sus sales; y (ii) un ácido hidroxicarboxílico y/o una de sus sales.

Sumario de la invención

En una realización de la solicitud, se proporciona una composición farmacéutica estable que comprende un agente antifúngico de tipo luliconazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables donde el agente antifúngico comprende más de un 5% en peso de la composición. En un aspecto, el agente antifúngico representa más de un 7% de la composición. En otro aspecto, el agente antifúngico representa más de un 10% de la composición. En otro aspecto más, el agente antifúngico representa entre un 5% y un 12,5% de la composición. En un aspecto, una composición farmacéutica descrita en el presente documento comprende luliconazol en 5 por ciento en peso a 15 por ciento en peso o de 8 por ciento en peso a aproximadamente 15 por ciento en peso o de 10 por ciento en peso a 15 por ciento en peso o de 12 por ciento en peso a 15 por ciento en peso o de 5 por ciento en peso a 12 por ciento en peso o de 5 por ciento en peso a 10 por ciento en peso o de 5 por ciento en peso a 8 por ciento en peso o de 8 por ciento en peso a 12 por ciento en peso o de 9 por ciento en peso a 11 por ciento en peso. En otro aspecto, una composición farmacéutica comprende luliconazol en al menos o aproximadamente cualquiera de 5 u 8 o 10 o 12 o 15 por ciento en peso.

En un aspecto particular, las composiciones proporcionadas en el presente documento son estables durante al menos 4 semanas. En otro aspecto, las composiciones son estables durante al menos 4 semanas a una temperatura de aproximadamente 4 °C. Las composiciones de luliconazol proporcionadas en el presente documento pueden presentar uno cualquiera o más de los siguientes atributos: (i) la composición sigue siendo una disolución transparente sin evidencia de formación de cristales tras la inspección visual después cualquiera de 1 o 2 o 3 o 4 o 5 o 6 o 12 o 18 o 24 meses o más de almacenamiento a cualquiera de 5 °C, 25 °C y 40 °C; (ii) la composición contiene al menos cualquiera de un 80% u 85% o 90% o 95% de la cantidad máxima teórica de luliconazol tras 2 o 4 o 6 meses de almacenamiento a cualquiera de 5 °C, 25 °C y 40 °C; (iii) la composición contiene no más de cualquiera de 0,2 o 0,3 o 0,5 o 0,75 o 1 por ciento en peso de la forma Z de luliconazol después cualquiera de 1 o 2 o 3 o 4 o 5 o 6 o 12 o más meses de almacenamiento a cualquiera de 5 °C, 25 °C y 40 °C; (iv) la composición contiene no más de cualquiera de 0,2 o 0,3 o 0,5 o 0,75 o 1 o 2 o 3 o 4 como de 5 por ciento en peso de la forma SE de luliconazol después de cualquiera de 1 o 2 o 3 o 4 o 5 o 6 o 12 o más meses de almacenamiento a cualquiera de 5 °C, 25 °C y 40 °C; (v) la composición contiene no más de cualquiera de 0,5, o 1 o 2 o 3 o 4 como de 5 por ciento en peso combinado de las formas Z y SE de luliconazol después de cualquiera de 1 o 2 o 3 o 4 o 5 o 6 o 12 o más meses de almacenamiento a cualquiera de 5 °C, 25 °C y 40 °C; y (vi) la composición contiene al menos cualquiera de 80% o 90% o 100% como 110 % de etiqueta de luliconazol después de cualquiera de 1 o 2 o 3 o 4 o 5 o 6 o 12 o más meses de almacenamiento a cualquiera de 5 °C, 25 °C y 40 °C.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende:

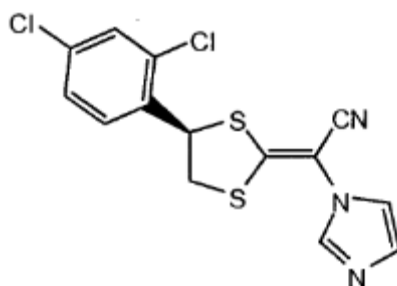
de 5 por ciento en peso a 15 por ciento en peso de luliconazol;
de 5 por ciento en peso a 25 por ciento en peso de acetona;
de 1 por ciento en peso a 15 por ciento en peso de carbonato de propileno;
de 15 por ciento en peso a 35 por ciento en peso de un derivado de etilenglicol de la fórmula $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OR}$ donde R es un grupo alquilo que tiene 1 to 6 átomos de carbono;
de 0,01 por ciento en peso a 6 por ciento en peso de alcohol bencílico; de 0,01 por ciento en peso a 4 por ciento en peso de un agente formador de película;

y etanol.

En un aspecto, el derivado de etilenglicol es dietilenglicol monoetil éter (tal como Transcutol™ P). En un aspecto, el etanol representa entre un 35% y un 60% de la composición. Se describe también una composición en la que el alcohol bencílico representa entre un 1% y un 15% de la composición. En otro aspecto, la acetona representa entre un 5% y un 15% de la composición. Se describe también una composición en la que el dietilenglicol monoetil éter (tal como Transcutol™ P) representa entre 5% y 30% en peso de la composición.

En otro aspecto, las composiciones proporcionadas en el presente documento comprenden 10% de principio activo, 2% de alcohol bencílico, 12% de acetona y 25% de dietilenglicol monoetil éter (tal como Transcutol™ P). En otro aspecto, las composiciones proporcionadas en el presente documento comprenden 12,5% de principio activo, 4% de alcohol bencílico, 12% de acetona y 25% de dietilenglicol monoetil éter (tal como Transcutol™ P). las composiciones proporcionadas en el presente documento comprenden además un agente formador de película, tal como, pero sin limitarse a éter de metilvinilo-anhídrido maleico (Gantrez). En otro aspecto más adicional, las composiciones proporcionadas en el presente documento se formulan como un gel o crema para su administración tópica.

El agente antifúngico es luliconazol de la fórmula:



(I)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 Luliconazol en las composiciones descritas en el presente documento puede estar presente en forma sustancialmente pura (*por ejemplo*, la composición contiene no más de 15% o preferentemente no más de 10% o de forma más preferente no más de 5% o incluso de forma más preferente no más de 3% y lo más preferente no más de 1% de impurezas, donde la impureza, en un aspecto, es una forma estereoquímica diferente de luliconazol, tal como las formas Z o SE de luliconazol) o puede estar también presente en el contexto de una mezcla racémica u otra mezcla, *por ejemplo*, junto con las formas Z o SE de luliconazol.

10 En cualquiera de las realizaciones anteriores, en un aspecto, la composición comprende 0,01 por ciento en peso a 5 por ciento en peso de alcohol bencílico. En otro aspecto de dichas realizaciones, la composición comprende de 8 por ciento en peso a 15 por ciento en peso de luliconazol. La composición comprende además un agente formador de película en entre un 0,01 por ciento en peso a aproximadamente 4 por ciento en peso. En un aspecto, el agente formador de película es un copolímero de anhídrido maleico/metil vinil éter, que en una variación particular es Gantrez[®] ES-425.

En cualquiera de las realizaciones anteriores, en un aspecto, la composición es sustancialmente anhidra.

20 En cualquiera de las realizaciones anteriores, en un aspecto, la composición es una disolución transparente sin evidencia de formación de cristales tras la inspección visual después de 6 meses de almacenamiento a cualquiera de 5 °C, 25 °C y 40 °C.

25 En cualquiera de las realizaciones anteriores, en un aspecto, la composición comprende al menos un 95% de la cantidad máxima teórica de luliconazol después de 6 meses de almacenamiento a cualquiera de 5 °C, 25 °C y 40 °C.

30 En cualquiera de las realizaciones anteriores, en un aspecto, la composición es una disolución transparente sin evidencia de formación de cristales tras la inspección visual después de 6 meses de almacenamiento a cualquiera de 5 °C, 25 °C y 40 °C y donde la composición contiene al menos un 95% de la cantidad máxima teórica de luliconazol después de 6 meses de almacenamiento a cualquiera de 5 °C, 25 °C y 40 °C.

35 En cualquiera de las realizaciones anteriores, en un aspecto, la composición erradica al menos un 80% de una infección fúngica de la uña después de 14 días de tratamiento, tal como se ha medido por la recuperación de menos del 20% de la cantidad teórica del ATP recuperable del hongo.

40 En cualquiera de las realizaciones anteriores, en un aspecto, la composición es una disolución transparente sin evidencia de formación de cristales tras la inspección visual después de 6 meses de almacenamiento a cualquiera de 5 °C, 25 °C y 40 °C y donde la composición contiene al menos un 95% de la cantidad máxima teórica de luliconazol después de 6 meses de almacenamiento a cualquiera de 5 °C, 25 °C y 40 °C.

En cualquiera de las realizaciones anteriores, en un aspecto, se proporciona la composición donde al menos 50 mg/cm² de luliconazol penetra a través de una uña de un grosor de 0,5 mm cuando se aplica 1 ml de la composición a la uña una vez al día durante 3 días.

45 En cualquiera de las realizaciones anteriores, en un aspecto, la composición está exenta de un ácido alfa-hidroxicarboxílico, NMP y crotamiton. En cualquiera de las realizaciones anteriores, en un aspecto, la composición seca en menos de aproximadamente 5 minutos tras su aplicación a una uña.

50 De esta manera, la invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende de 5 por ciento en peso a 15 por ciento en peso de luliconazol; de 5 por ciento en peso a 25 por ciento en peso de acetona; de 1 por ciento en peso a 15 por ciento en peso de carbonato de propileno; de 15 por ciento en peso a 35 por ciento en peso de un derivado de etilenglicol de la fórmula HOCH₂CH₂OCH₂CH₂OR donde R es un grupo alquilo que tiene 1 to 6 átomos de carbono; y de 0,01 por ciento en peso a 6 por ciento en peso de alcohol bencílico. En un aspecto, R es etilo. En

otro aspecto, la composición comprende de 2 por ciento en peso a 4 por ciento en peso de alcohol bencílico. La composición comprende un agente formador de película entre 0,01 por ciento en peso a 4 por ciento en peso. En una variación, el agente formador de película es un copolímero de anhídrido maleico/metil vinil éter, tal como el agente formador de película Gantrez® ES-425. La composición comprende además etanol. En otra variación, la composición comprende de 35 por ciento en peso a 45 por ciento en peso de etanol.

En una variación particular, se proporciona una composición farmacéutica donde la composición comprende de 9 por ciento en peso a 12,5 por ciento en peso de luliconazol; de 8 por ciento en peso a 15 por ciento en peso de acetona; de aproximadamente 3 por ciento en peso a 8 por ciento en peso de carbonato de propileno; de 20 por ciento en peso a 30 por ciento en peso de un derivado de etilenglicol de la fórmula $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OR}$ donde R es un grupo alquilo que tiene 1 to 6 átomos de carbono; y alcohol bencílico de 0,01 por ciento en peso a 5 por ciento en peso. En una de dichas variaciones, R es etilo. En un aspecto, la composición comprende de 2 por ciento en peso a 4 por ciento en peso de alcohol bencílico. La composición comprende además un agente formador de película entre 0,01 por ciento en peso a 4 por ciento en peso. En una variación, el agente formador de película es un copolímero de anhídrido maleico/metil vinil éter, tal como el agente formador de película Gantrez® ES-425. La composición comprende además etanol. En otra variación, la composición comprende de 35 por ciento en peso a 45 por ciento en peso de etanol.

En una variación, la composición comprende aproximadamente 10 por ciento en peso de luliconazol. En otra variación, la composición comprende aproximadamente 12,5 por ciento en peso de luliconazol.

En una variación específica, se proporciona una composición farmacéutica, donde la composición comprende aproximadamente 10 por ciento en peso de luliconazol; aproximadamente 12 por ciento en peso de acetona; aproximadamente 5 por ciento en peso de carbonato de propileno; aproximadamente 25% ciento en peso de un derivado de etilenglicol de la fórmula $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OR}$ donde R es etilo; y aproximadamente 4 por ciento en peso de alcohol bencílico. En una de dichas variaciones, la composición comprende además un agente formador de película en aproximadamente 1 por ciento en peso. En un aspecto, el agente formador de película es un copolímero de anhídrido maleico/metil vinil éter. En otro aspecto, el agente formador de película es Gantrez® ES-425. La composición comprende etanol.

Se proporciona también cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores para su uso en un método de tratamiento de la onicomiosis en un individuo que lo necesita, que comprende poner en contacto la uña del individuo con cualquiera de las mencionadas composiciones. En un aspecto, el método es un método de tratar la onicomiosis subungueal distal. En otro aspecto, el método es un método de tratar la onicomiosis de la uña del dedo del pie o de la uña del dedo de la mano. En un aspecto, el método comprende poner en contacto la uña del individuo con la composición una vez al día. En una variación, el individuo es diabético, es de una edad avanzada o está inmunocomprometido.

Se proporciona también cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores para su uso en un método de penetración de una uña con luliconazol en un individuo que lo necesita, que comprende poner en contacto la uña del individuo con dicha composición. En un aspecto, el método comprende administrar una composición que comprende al menos aproximadamente 10 por ciento en peso de luliconazol a la uña del individuo una vez al día durante al menos tres días. En un aspecto, la uña es una uña de dedo del pie. En otro aspecto, la uña es una uña de dedo de la mano.

Se describen también los métodos para preparar una composición farmacéutica que comprende luliconazol. En un aspecto, el método comprende combinar luliconazol con un derivado de etilenglicol, alcohol bencílico, etanol, acetona y carbonato de propileno. El derivado de etilenglicol tiene la fórmula $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OR}$ donde R es un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono. De esta manera, en una variación, el derivado de etilenglicol es dietilenglicol monoetil éter.

Se describen también kits, tales como kits que comprenden cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores. El kit puede comprender además instrucciones para su uso en el tratamiento de la onicomiosis, que en un aspecto es onicomiosis subungueal distal.

Se proporcionan también artículos de fabricación, dichos artículos de fabricación comprenden un envase en el que están contenidas cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores. En un aspecto, el envase es de plástico. En otro aspecto, el envase es un dispositivo. En una variación particular, el artículo de fabricación comprende una forma farmacéutica unitaria de la composición.

En un aspecto, se proporciona una composición farmacéutica de luliconazol, donde la composición comprende de 5 por ciento en peso a 15 por ciento en peso de luliconazol; de 5 por ciento en peso a 25 por ciento en peso de acetona; de 1 por ciento en peso a 15 por ciento en peso de carbonato de propileno; de 15 por ciento en peso a 35 por ciento en peso de un derivado de etilenglicol, que tiene la fórmula $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OR}$ donde R es un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etilo); y de 0,01 por ciento en peso a 6 por ciento en peso de alcohol bencílico. En un aspecto, la composición comprende de 2 por ciento en peso a 4 por ciento en peso de

alcohol bencílico. La composición contiene adicionalmente un agente formador de película, de 0,01 por ciento en peso a 4 por ciento en peso. En un aspecto, el agente formador de película es un copolímero de anhídrido maleico/metil vinil éter, tal como Gantrez[®] ES-425 o Gantrez[®] ES-435. La composición contiene también etanol, que en una variación está presente en la composición en entre aproximadamente 35 por ciento en peso a aproximadamente 45 por ciento en peso. Se entiende que la referencia a porcentajes en peso relativos supone que los porcentajes en peso totales combinados de todos los componentes en la formulación se suman hasta dar 100. Se entiende además que los porcentajes en peso relativos de uno o más componentes pueden ajustarse hacia arriba o hacia abajo de tal manera que el porcentaje en peso de los componentes en la composición se combina hasta dar un total de 100. Por ejemplo, se hace referencia a una composición que comprende de 5 por ciento en peso a 15 por ciento en peso de luliconazol; de 5 por ciento en peso a 25 por ciento en peso de acetona; de 1 por ciento en peso a 15 por ciento en peso de carbonato de propileno; de 15 por ciento en peso a 35 por ciento en peso de un derivado de etilenglicol, que tiene la fórmula HOCH₂CH₂OCH₂CH₂OR donde R es un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etilo); y donde de 0,01 por ciento en peso a 6 por ciento en peso de alcohol bencílico representa una composición donde el porcentaje en peso de los componentes de la composición suman para dar un total de 100 (*por ejemplo*, donde los componentes adicionales representan cualquier cantidad menor de 100).

En una variación, se proporcionan composiciones donde uno o más de los componentes (en algunas realizaciones todos los componentes) de la composición están comprendidos en un 15%, o en una realización alternativa, 10 %, del porcentaje en peso de cada componente tal como se describe en una etiqueta del producto que acompaña la distribución de la composición. Por ejemplo, se propone una composición cuya etiqueta de producto acompañante en la distribución menciona un 10 por ciento de luliconazol en una composición de la realización que comprende de 9 a 10 por ciento de luliconazol. Se entiende que el porcentaje en peso de uno o más componentes de estas formulaciones puede cambiar con el tiempo (*por ejemplo*, tras el almacenamiento, debido a la volatilidad de uno o más componentes, tales como acetona).

En algunas realizaciones, "aproximadamente X" se refiere a comprendido en el 15 por ciento de X para uno cualquiera de los componentes (o en algunas realizaciones todos) de una composición. En otras realizaciones, "aproximadamente X" se refiere a comprendido en el 10 por ciento de X para uno cualquiera de los componentes (o en algunas realizaciones todos) de una composición.

Están abarcados otros porcentajes en peso relativos de los componentes de la composición, *por ejemplo*, una composición puede comprender de 9 por ciento en peso a 11 por ciento en peso de luliconazol; de 8 por ciento en peso a 15 por ciento en peso de acetona; de 3 por ciento en peso a 8 por ciento en peso de carbonato de propileno; de 20 por ciento en peso a 30 por ciento en peso de un derivado de etilenglicol, que tiene la fórmula HOCH₂CH₂OCH₂CH₂OR donde R es un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono; y alcohol bencílico en al menos 0,01 por ciento en peso pero no más de 5 por ciento en peso. Dichas composiciones contienen también un agente formador de película, tal como un copolímero de anhídrido maleico/metil vinil éter, de 0,01 por ciento en peso a 4 por ciento en peso. Dichas composiciones contienen adicionalmente etanol, *por ejemplo*, de 35 por ciento en peso a 45 por ciento en peso.

En un aspecto particular, las composiciones comprenden alcohol bencílico, acetona y carbonato de propileno, donde el derivado de etilenglicol, acetona y carbonato de propileno cuando se toman juntos representan aproximadamente de 40 por ciento en peso a aproximadamente 45 por ciento en peso de la composición.

En variaciones particulares, las composiciones de luliconazol comprenden de 8 por ciento en peso a 15 por ciento en peso de luliconazol. En variaciones adicionales, las composiciones de luliconazol comprenden aproximadamente de 10 por ciento en peso a 12,5 por ciento en peso de luliconazol.

Las composiciones de luliconazol comprenden un agente formador de película presente de 0,01 por ciento en peso a 4 por ciento en peso. En un aspecto, el agente formador de película es un copolímero de anhídrido maleico/metil vinil éter, tal como Gantrez[®] ES-425 o Gantrez[®] ES-435.

En un aspecto, las composiciones de luliconazol descritas son sustancialmente anhidras.

Las composiciones de luliconazol pueden proporcionar una disolución transparente sin evidencia de formación de cristales tras la inspección visual después de 6 meses de almacenamiento a cualquiera de 5 °C, 25 °C y 40 °C. Dichas composiciones solubilizan luliconazol en las condiciones dadas.

Las composiciones de luliconazol pueden proporcionar una composición estable de luliconazol donde las composiciones contienen al menos un 95% de la cantidad máxima teórica de luliconazol después de 6 meses de almacenamiento a cualquiera de 5 °C, 25 °C and 40 °C. Se puede medir la cantidad de luliconazol en disolución mediante los métodos conocidos en la materia, que pueden incluir los métodos descritos en el presente documento.

Las composiciones de luliconazol pueden a la vez solubilizar luliconazol y proporcionar una composición estable dado que dichas composiciones proporcionan una disolución transparente sin evidencia de formación de cristales tras

la inspección visual después de 6 meses de almacenamiento a cualquiera de 5 °C, 25 °C y 40 °C y donde la composición contiene al menos aproximadamente 95% de la cantidad máxima teórica de luliconazol después de 6 meses de almacenamiento a cualquiera de 5 °C, 25 °C y 40 °C.

- 5 Las composiciones pueden presentar también eficacia frente a infecciones fúngicas, tales como onicomicosis. En un aspecto, las composiciones proporcionadas en el presente documento erradican al menos un 80% de una infección fúngica de la uña después de 14 días de tratamiento, tal como se ha medido por la recuperación de menos del 20% de la cantidad teórica del ATP recuperable del hongo. Preferentemente, dichas composiciones dan como resultado tasas de curación micológica y curación clínica elevadas (*por ejemplo*, mayores tanto de 80% u 85% o 90% o 95% o 98% como de 99%).

- 15 Las composiciones descritas pueden proporcionar también penetración del luliconazol a través de la uña tras ponerse en contacto la superficie de la uña, tal como una uña del dedo del pie, con una composición descrita en el presente documento. Por ejemplo, en un aspecto, una formulación de luliconazol que comprende aproximadamente 10 por ciento en peso de luliconazol proporciona al menos cualquiera de 50 o 75 o 100 o 120 o 140 o 160 o 175 o 200 o más mg/cm² de penetración del luliconazol a través de una uña de un grosor de 0,5-0,8 mm o 0,5-1,2 mm cuando se aplica 1 ml de la composición a un área de 0,05 cm² de la uña una vez al día durante 3 días. En una variación, una formulación de luliconazol que comprende aproximadamente 10 por ciento en peso de luliconazol proporciona al menos cualquiera de 80 o 90 o 100 o 120 o 150 o más mg/cm²/día de penetración del luliconazol a través de una uña de un grosor de uña 0,5-0,8 mm o 0,5-1,2 mm cuando se aplica 1 ml de la composición a un área de 0,05 cm² de la uña una vez al día durante 3 días.

- 25 En una variación, la composición de luliconazol está exenta de cualquiera de un ácido alfa-hidroxicarboxílico (tal como ácido láctico), N-metil-2-pirrolidona (NMP) y crotamiton. En un aspecto, la composición de luliconazol está exenta de cualquiera de un ácido alfa-hidroxicarboxílico (tal como ácido láctico), NMP y crotamiton. En otra variación, la composición está exenta de uno cualquiera o más (y en una realización concreta, de todos) los siguientes: triacetina; 2-etil-1,3-hexanodiol; lauromacrogol; polioxietileno; polioxipropileno; propilenglicol; ácido láctico; propilenglicoles, diésteres de ácidos dibásicos; triacetina; 2-etil-1,3-hexanodiol; lauromacrogol; polioxietileno-polioxipropilenglicoles; glicono-d-lactona; propilenglicol; glicerina; agua (incluyendo exenta de 0,1-35% por masa de agua); tensioactivo aniónico; y un espesante de celulosa.

Se proporcionan también formulaciones que tienen un tiempo de secado rápido una vez aplicadas a la uña, de forma que dichas formulaciones secan en menos de cualquiera de 5 o 3 o 2 minutos después de su aplicación a la uña.

- 35 En otra variación, la composición, cuando se aplica a una uña deja un residuo o película mínima de luliconazol en la uña.

- 40 Se describe un método para tratar o mejorar una enfermedad que comprende la administración tópica de una composición. En un aspecto, la enfermedad es dermatomicosis o una onicomicosis, tal como una onicomicosis de una uña de un dedo del pie y/o una uña del dedo de una mano. En otro aspecto, la enfermedad es Tinea corporis, Tinea cruris o Tinea pedis.

- 45 Se describe un método para tratar la onicomicosis en un sujeto que lo necesita, que en un aspecto puede ser un método para tratar la onicomicosis subungueal distal de una uña de un dedo del pie y/o una uña de un dedo de la mano. En un aspecto, los métodos implican la aplicación una vez al día de una composición de luliconazol proporcionada en el presente documento, tal como una composición que comprende aproximadamente un 10 por ciento en peso de luliconazol, a la uña infectada.

- 50 Se describen los métodos de administrar luliconazol en el lado inferior de la uña y/o al lecho de la uña, donde el método comprende administrar una composición de luliconazol descrita en el presente documento a la superficie de una uña. En un aspecto del método, se aplica una composición de luliconazol a la superficie de la uña una vez al día durante un periodo de tiempo, tal como cualquiera de 1 o 2 o 3 o 4 o 5 o 6 o 9 o 12 meses.

- 55 Se describen también los métodos de penetración de una uña, tales como una uña de un dedo de la mano o una uña de un dedo del pie, con luliconazol poniendo en contacto la superficie de una uña con una formulación de luliconazol tal como se describe en el presente documento. En un aspecto, los métodos emplean una formulación de luliconazol que comprende aproximadamente un 10 por ciento de luliconazol.

- 60 Un individuo que tiene o es sospechoso de tener onicomicosis puede recibir una composición de luliconazol de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento. En un aspecto, el individuo es un mamífero, tal como un ser humano. En un aspecto particular, el individuo es un ser humano y los métodos proporcionados se dirigen a tratar una uña humana. En un aspecto, el individuo es diabético, es de una edad avanzada o está inmunocomprometido.

- 65 Se describen también los métodos para preparar una composición farmacéutica de luliconazol, dichos métodos comprenden combinar luliconazol con un derivado de etilenglicol de fórmula HOCH₂CH₂OCH₂CH₂OR donde R es un

grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etanol), acetona, carbonato de propileno, alcohol bencílico y etanol. En un aspecto, un método para preparar una composición de luliconazol comprende: (a) disolver luliconazol en uno o ambos de alcohol bencílico y el derivado de etilenglicol; y (b) añadir etanol, carbonato de propileno y acetona, para proporcionar la composición, donde un copolímero de anhídrido maleico/metil vinil éter se puede incluir opcionalmente en la etapa (b) del método.

Se describen también kits, donde los kits comprenden una composición de luliconazol tal como se proporciona en el presente documento, y puede comprender además instrucciones para su uso tal como en el tratamiento de la onicomicosis, que puede ser onicomicosis subungueal distal.

Se describen también artículos de fabricación que comprenden un envase en el que está contenida una composición de luliconazol proporcionada en el presente documento. En un aspecto, el envase es de plástico. En un aspecto, el envase es de vidrio. En otro aspecto, el envase es un dispositivo, tal como un dispositivo que contiene una forma farmacéutica de la composición de luliconazol.

A lo largo de esta memoria descriptiva se proporcionan otros aspectos de la invención.

Breve descripción de las figuras

Las Figuras 1A y 1B son gráficas de los resultados de puntuación para el eritema y la formación de escara durante los días 1-28 en un estudio de irritación dérmica que evalúa el efecto de un 12,5 por ciento en peso de la formulación de luliconazol.

Las Figuras 2A y 2B son gráficas de los resultados de puntuación para la formación de edema durante los días 1-28 en un estudio de irritación dérmica que evalúa el efecto de un 12,5 por ciento en peso de la formulación de luliconazol.

Las Figuras 3A, 3B, 3C y 3D son gráficas de los resultados de puntuación para el eritema y la formación de escara y edema durante los días 35 y 42 en un estudio de irritación dérmica que evalúa el efecto de un 12,5 por ciento en peso de la formulación de luliconazol.

La Figura 4 es una regresión lineal de un estudio de estabilidad de 6 meses a 25°C para un 10 por ciento en peso de la formulación de luliconazol a lo largo de 2 años, indicando que el producto siga siendo estable durante hasta 24 meses.

La Figura 5 es una comparación del % de ATP recuperado tras el tratamiento con una formulación de luliconazol al 12,5 por ciento en peso en comparación con el control infectado tras 7, 14 y 21 días de aplicación, demostrando que una disolución de luliconazol al 12,5 por ciento en peso ejerció una potente actividad fungicida contra las hifas dermatofíticas tras 7 días de aplicación una vez al día y redujo el contenido de ATP a los niveles iniciales sin infección después de 14 días de aplicación, mientras que Penlac[®] mostró solo una actividad antifúngica parcial a lo largo del periodo experimental.

La Figura 6 es una gráfica que representa gráficamente la cantidad de luliconazol recuperada de diferentes profundidades de la uña tras la aplicación de un 10 por ciento en peso de formulación de luliconazol y formulación de placebo (promedio \pm SEM (n=6)), indicando que la cantidad de luliconazol recuperado de las muestras de uña está correlacionada con la profundidad de la uña ensayada, por lo que las capas más profundas de la uña contienen menos luliconazol.

La Figura 7 es una gráfica que representa la permeación de luliconazol mediante la dosificación continua a la uña durante 7 y 21 días (promedio \pm SEM, n=6) con puntos temporales de ensayo durante el experimento de dosificación del día 7 a T=0, 3 y 7 días y durante el experimento de dosificación del día 7 a T=7, 14 y 21 días, mostrando la permeación en estado estacionario hasta 7 días en el experimento de 7 días y hasta 14 días en el experimento de 21 días.

Descripción detallada de la invención

Se proporcionan composiciones farmacéuticas de luliconazol en un sistema disolvente que solubiliza una cantidad suficiente de luliconazol para el tratamiento de la onicomicosis, es estable en el tiempo, y mantiene las ventajas de un agente terapéutico eficaz para el tratamiento de la onicomicosis (por ejemplo, seguridad, cumplimiento terapéutico elevado del paciente, etc.). Se describen también los métodos para utilizar y preparar composiciones farmacéuticas de luliconazol, como son kits y artículos de fabricación que comprenden las composiciones de luliconazol.

Se entiende que los aspectos y realizaciones de la invención descritos en el presente documento incluyen "consisten" y/o "consisten esencialmente en" aspectos y realizaciones.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

Aunque se conocen determinadas composiciones farmacéuticas que comprenden hasta un 5 por ciento en peso de luliconazol, se desean composiciones farmacéuticas que comprendan más de un 5 por ciento en peso de luliconazol para su uso en el tratamiento de la onicomicosis a la vista de los desafíos asociados con el tratamiento eficaz de esta dificultad para erradicar la infección. Concentraciones mayores de luliconazol en la composición farmacéutica

(*por ejemplo*, una concentración que comprende 10 por ciento en peso a 15 por ciento en peso de luliconazol) aplicada a una uña es mucho más probable que pueda administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de luliconazol al sitio de la infección (*por ejemplo*, una uña de un dedo del pie, incluyendo el lado inferior de la uña, y el lecho de la uña) y da como resultado un tratamiento completo y eficaz que es menos susceptible de reinfección y/o recaída. Además, composiciones con concentraciones mayores de luliconazol pueden proporcionar regímenes de tratamiento más fáciles, tales como aplicaciones de menos de una vez al día de la composición a una uña infectada. Se proporcionan también composiciones que son estables en el tiempo y en una variedad de condiciones.

Las dificultades para conseguir composiciones farmacéuticas de luliconazol con concentraciones mayores adecuadas para el uso crónico son diversas. Incluyen consideraciones de seguridad así como características de comportamiento interrelacionadas e interdependientes de un sistema multidisolvente, que afectan negativamente a la capacidad del sistema disolvente para una cantidad suficiente de luliconazol y su estabilidad en el tiempo. Además, el cumplimiento terapéutico del paciente asociado con la aplicación crónica de la composición a una uña infectada se ve afectado. Esto es, un sistema disolvente que contiene concentraciones mayores de luliconazol debería disolver adecuadamente una cantidad suficiente de luliconazol, ser seguro para el uso crónico, proporcionar una composición homogénea y físicamente estable con propiedades reológicas adecuadas, ser adecuado para su aplicación a la uña, tener un tiempo de secado relativamente corto tras la aplicación, producir poca o ninguna irritación cuando se aplica, liberar una cantidad terapéuticamente eficaz en el sitio de la infección (*por ejemplo*, una uña de un dedo del pie y/o el lecho de la uña), ser químicamente estable con propiedades antimicrobianas adecuadas y ser cómodo para el usuario. Se requiere de esta manera un sistema muy ajustado para resolver adecuadamente cada uno de estos desafíos de la formulación. Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento cumplen cada uno de los desafíos de la formulación y comprenden luliconazol en concentraciones suficientes para su uso en el tratamiento de la onicomicosis.

Luliconazol es prácticamente insoluble en agua y requiere un disolvente sustancialmente no acuoso para su completa disolución. Las composiciones farmacéuticas de luliconazol en el presente documento proporcionan una buena eficacia en modelos de onicomicosis, son seguras para su uso crónico y son estables en el tiempo. Además, las composiciones se formulan generalmente con ingredientes y a concentraciones que son seguros para la aplicación tópica, como se describen en la Inactive Ingredient Guide (IIG) de la U.S. Food and Drug Administration, y contienen una concentración de luliconazol suficiente para su uso en el tratamiento de la onicomicosis.

Aunque Transcutol™ P se refiere en determinados casos, se entiende que se pueden utilizar las composiciones que comprenden dietilenglicol monoetil éter. Además, aunque Gantez (que incluye Gantrez ES® 435 y Gantrez ES® 425) se citan en determinados casos, se entiende que se pueden usar composiciones que comprenden copolímero de butil éster de PVM/MA (tales como copolímero de butil éster de PVM/MA, alcohol isopropílico al 38-52%, alcohol butílico a <10%). Además, se entiende que la referencia a Alcohol (200 Proof) incluye y propone etanol.

En un aspecto, se proporciona una composición farmacéutica de luliconazol que comprende entre un 9 por ciento en peso a un 12,5 por ciento de luliconazol o entre un 10 por ciento en peso a un 12,5 por ciento en peso de luliconazol; aproximadamente 12 por ciento en peso de acetona; aproximadamente 5 por ciento en peso de carbonato de propileno; aproximadamente 25 por ciento en peso de HOCH₂CH₂OCH₂CH₂OR donde R es un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono (*por ejemplo*, etilo) y alcohol bencílico en al menos una cantidad detectable pero no más de 4 por ciento en peso. En una variación, la composición comprende también de 40 por ciento en peso a 45 por ciento en peso de etanol. Las anteriores composiciones comprenden también un agente formador de película, tal como Gantrez® ES-425 (que utiliza etanol y alcohol butílico como disolvente) o Gantrez® ES-435 (que utiliza un disolvente basado en isopropanol). En una variación particular, se proporciona una composición farmacéutica de luliconazol, donde la composición comprende entre un 10 por ciento en peso de luliconazol y un 15 por ciento en peso de luliconazol; aproximadamente 12 por ciento en peso de acetona; aproximadamente 5 por ciento en peso de carbonato de propileno; aproximadamente 25 por ciento en peso de HOCH₂CH₂OCH₂CH₂OR donde R es un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono (*por ejemplo*, etilo); alcohol bencílico en un 2 por ciento en peso a un 4 por ciento en peso; y Gantrez® ES-435 en aproximadamente 1 por ciento en peso.

En cualquier formulación descrita en el presente documento en la que el porcentaje en peso de los componentes relacionados de la composición sea menor de 100, en una variación, la composición comprende además etanol en un porcentaje en peso que proporciona un porcentaje en peso total de 100 para la composición. Por ejemplo, en un aspecto, se proporciona una composición farmacéutica de luliconazol, donde la composición comprende entre un 10 por ciento en peso de luliconazol y aproximadamente un 15 por ciento en peso de luliconazol; aproximadamente 12 por ciento en peso de acetona; aproximadamente 5 por ciento en peso de carbonato de propileno; aproximadamente 25 por ciento en peso de HOCH₂CH₂OCH₂CH₂OR donde R es un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono (*por ejemplo*, etilo); alcohol bencílico de un 2 por ciento en peso a un 4 por ciento en peso; y Gantrez® ES-435 en aproximadamente 1 por ciento en peso; y etanol en un porcentaje en peso que proporciona un porcentaje en peso total de 100 para la composición. En una variación particular, se proporciona una composición farmacéutica de luliconazol, aproximadamente 40,5 por ciento en peso de etanol; aproximadamente 4 por ciento en peso de alcohol bencílico; aproximadamente 5 por ciento en peso de carbonato de propileno; aproximadamente 12 por ciento en peso de acetona; aproximadamente 25 por ciento en peso de HOCH₂CH₂OCH₂CH₂OR donde R es un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono (*por ejemplo*, etilo); y aproximadamente 12,5 por ciento en peso de luliconazol.

Como se proporcionan composiciones farmacéuticas de luliconazol para su aplicación crónica a la uña, es importante que se minimicen los componentes del disolvente mezclados que tengan mayores problemas de seguridad. Por ejemplo, en una variación de las composiciones farmacéuticas de luliconazol proporcionadas en el presente documento, las composiciones contienen concentraciones de luliconazol suficientemente altas (por ejemplo, 10 por ciento en peso de luliconazol o más) para su uso en el tratamiento de la onicomicosis y donde las composiciones contienen alcohol bencílico en cantidades detectables pero no superiores a un 5 por ciento en peso. Se puede usar de esta manera alcohol bencílico, que es un disolvente muy eficaz para disolver el luliconazol, de una forma moderada en las presentes composiciones. El uso de menos de aproximadamente tanto 6 o 5 o 4 o 3 o 2 por ciento en peso de alcohol bencílico puede limitar la exposición de un individuo al alcohol bencílico en comparación con las composiciones que contienen cantidades mayores de alcohol bencílico, y da como resultado una reducción o eliminación de los efectos hemolíticos asociados con su exposición. Esto puede ser especialmente importante en el contexto de la exposición crónica de un individuo al alcohol bencílico, *por ejemplo*, mediante el uso diario de una composición que contiene alcohol bencílico durante un periodo de tiempo que puede durar algunos meses o un año o más. De forma significativa, los sistemas disolventes mezclados que comprenden concentraciones de luliconazol en cantidades suficientes para tratar la onicomicosis (*por ejemplo*, 10 por ciento en peso a 15 por ciento en peso) son capaces de solubilizar adecuadamente el luliconazol utilizando solo cantidades relativamente bajas de alcohol bencílico. De esta manera, se proporcionan composiciones farmacéuticas estables para su uso crónico en el tratamiento de la onicomicosis que comprenden solo un 4 por ciento en peso de alcohol bencílico o menos. En otra variación más, dichas composiciones contienen aproximadamente 2 por ciento en peso de alcohol bencílico. Dichas composiciones comprenden además al menos uno de acetona, carbonato de propileno y dietilenglicol monoetil éter.

Se proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento tópico de la onicomicosis, donde la composición comprende luliconazol, dietilenglicol monoetil éter, acetona y carbonato de propileno. En una de dichas variaciones, dietilenglicol monoetil éter, acetona y carbonato de propileno juntos representan aproximadamente de 40 por ciento en peso a aproximadamente 45 por ciento en peso de la composición.

Las composiciones de luliconazol comprenden un agente formador de película, tal como Gantrez (*por ejemplo*, Gantrez® ES-425 o Gantrez® ES-435). El agente formador de película puede estar presente en aproximadamente un 1 por ciento en peso. En una variación, las composiciones proporcionadas en el presente documento comprenden Gantrez® ES-435 en aproximadamente un 1 por ciento en peso.

Las composiciones farmacéuticas de luliconazol para su aplicación crónica a la uña contienen concentraciones de luliconazol suficientemente altas de tal manera que la composición es adecuada para el uso en el tratamiento de la onicomicosis. En un *aspecto*, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 8 por ciento en peso de luliconazol. En un *aspecto*, la composición farmacéutica comprende 10 por ciento en peso de luliconazol. En otro *aspecto*, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 12,5 por ciento en peso de luliconazol. En otro *aspecto* más, la composición farmacéutica comprende entre aproximadamente 10 por ciento en peso de luliconazol y 15 por ciento en peso de luliconazol. En un *aspecto* adicional más, la composición comprende entre un 10 por ciento en peso de luliconazol y un 12,5 por ciento en peso de luliconazol. En un *aspecto* adicional, la composición comprende entre un 8 por ciento en peso de luliconazol y un 12 por ciento en peso de luliconazol. En un *aspecto* adicional, la composición comprende entre un 9 por ciento en peso de luliconazol y un 11 por ciento en peso de luliconazol.

En un *aspecto*, las composiciones descritas en el presente documento son sustancialmente anhidras. Por sustancialmente anhidra se entiende que la composición contiene no más de 5 por ciento en peso de agua. Una composición sustancialmente anhidra puede en una variación contener no más de 3 por ciento en peso de agua. Una composición que contiene no más de 2 por ciento en peso de agua es sustancialmente anhidra, como es una composición que contiene no más de 1 por ciento o 0,5 por ciento en peso de agua es sustancialmente anhidra. En una variación, una composición como se describe en el presente documento no contiene niveles detectables de agua.

Las composiciones proporcionadas en el presente documento están, en un *aspecto*, exentas de uno cualquiera o más de un ácido alfa-hidroxicarboxílico (*por ejemplo*, ácido láctico), NMP y crotamiton.

En una variación, una composición farmacéutica de luliconazol es trasparente, indicando que luliconazol es soluble en la composición. En una variación particular, una composición farmacéutica de luliconazol sigue siendo una disolución trasparente, sin evidencia de formación de cristales tras la inspección visual después tanto de 1 o 2 o 3 o 4 o 5 como de 6 meses de almacenamiento a cualquiera de 5 °C, 25 °C y 40 °C.

En una variación, una composición farmacéutica de luliconazol es químicamente estable, como se evidencia por uno cualquiera o más de los siguientes: (i) la composición contiene al menos cualquiera de 80% u 85% o 90% como 95% de la cantidad máxima teórica de luliconazol tras 2 o 4 o 6 o 12 o 18 o 24 meses de almacenamiento a cualquiera de 5 °C, 25 °C y 40 °C, donde la cantidad máxima teórica de luliconazol es la cantidad de luliconazol presente en la composición en el momento en el que se prepara la composición, que se puede citar en el presente documento como tiempo 0 (ii) la composición contiene no más de cualquiera de 0,2 o 0,3 o 0,5 o 0,75 o 1 por ciento en peso de la forma Z de luliconazol después de cualquiera de 1 o 2 o 3 o 4 o 5 o 6 o 12 o más meses de almacenamiento a

5 cualquiera de 5 °C, 25 °C y 40 °C; (iii) la composición contiene no más de cualquiera de 0,2 o 0,3 o 0,5 o 0,75 o 1 o 2 o 3 o 4 como de 5 por ciento en peso de la forma SE de luliconazol después de cualquiera de 1 o 2 o 3 o 4 o 5 o 6 o 12 o más meses de almacenamiento a cualquiera de 5 °C, 25 °C y 40 °C; (iv) la composición contiene no más de cualquiera de 0,5, o 1 o 2 o 3 o 4 como de 5 por ciento en peso combinado de las formas Z y SE de luliconazol después de cualquiera de 1 o 2 o 3 o 4 o 5 o 6 o 12 o más meses de almacenamiento a cualquiera de 5 °C, 25 °C y 40 °C; y (v) la composición contiene al menos cualquiera de 80% o 90% o 100% como 110 % de etiqueta de luliconazol después de cualquiera de 1 o 2 o 3 o 4 o 5 o 6 o 12 o más meses de almacenamiento a cualquiera de 5 °C, 25 °C y 40 °C.

10 La composición farmacéutica, cuando se aplica a una uña de un individuo, en un aspecto deja solo un mínimo residuo o película mínima de luliconazol en la uña.

15 Las composiciones farmacéuticas de luliconazol para la aplicación crónica a la uña en un aspecto proporcionan la penetración de una cantidad terapéuticamente eficaz de luliconazol a través de una uña después de 3 días de dosificación continua de la composición a la superficie de la uña. En un aspecto, la composición comprende de 10 por ciento en peso a 15 por ciento en peso de luliconazol, donde la composición erradica al menos un 80% de una infección fúngica de la uña después de 14 días de tratamiento, tal como se ha medido por la recuperación de menos del 20% de la cantidad teórica del ATP recuperable del hongo. En un aspecto, la composición comprende de 10 por ciento en peso a 15 por ciento en peso de luliconazol, donde la composición, cuando se aplica a la uña una vez al día durante cualquiera de 1 o 2 o 3 o 4 o 5 o 6 o 7 u 8 o 9 o 10 u 11 o 12 meses, da como resultado al menos cualquiera de 80% u 80% u 85% o 90% o 95% o 100% de curación micológica y/o de curación clínica completa, tal como se ha evaluado mediante métodos conocidos en la materia, que en una variación son los métodos descritos en el presente documento.

25 Las composiciones descritas pueden proporcionar también penetración del luliconazol a través de la uña, tal como una uña del dedo del pie, tras un periodo de tiempo que sigue a la aplicación de la composición a la superficie de la uña. Por ejemplo, en un aspecto, una formulación de luliconazol que comprende aproximadamente 10 por ciento en peso de luliconazol proporciona al menos cualquiera de 50 o 75 o 100 o 120 o 140 o 160 o 175 o 200 o más mg/cm² de penetración del luliconazol a través de una uña de un grosor de 0,5-0,8 mm o 0,5-1,2 mm cuando se aplica 1 ml de la composición a un área de 0,05 cm² de la uña una vez al día durante 3 días. En una variación, una formulación de luliconazol que comprende aproximadamente 10 por ciento en peso de luliconazol proporciona al menos cualquiera de 80 o 90 o 100 o 120 o 150 o más mg/cm²/día de penetración del luliconazol a través de una uña de un grosor de uña 0,5-0,8 mm o 0,5-1,2 mm cuando se aplica 1 ml de la composición a un área de 0,05 cm² de la uña una vez al día durante 3 días.

35 Las composiciones farmacéuticas descritas aquí pueden estar en cualquier forma farmacéutica aceptable incluyendo, pero sin limitarse a un líquido, gel, pulverizador y espuma.

40 MÉTODOS DE USO

Las composiciones farmacéuticas de luliconazol descritas en el presente documento se pueden usar en un método de tratamiento de la onicomiosis en un individuo que lo necesita, que comprende poner en contacto la uña del individuo con la composición. En un aspecto, el individuo es un mamífero, tal como un ser humano. En un aspecto particular, el individuo es un ser humano y los métodos proporcionados se dirigen a tratar una uña humana. Están abarcados los tratamientos de todas las categorías y combinaciones de categorías de onicomiosis con las composiciones farmacéuticas de luliconazol. Por ejemplo, en un aspecto, la composición es para su uso en un método para tratar la onicomiosis subungueal distal, donde el método comprende poner en contacto la uña infectada con la composición de luliconazol. En un aspecto, la uña del presente método es una uña de un dedo del pie. En otra variación, la uña del presente método es una uña de un dedo de la mano.

50 En una variación particular, la composición es para su uso en un método de tratamiento de la onicomiosis (que incluye, pero no se limita a onicomiosis subungueal distal) de un dedo de una uña del pie, que comprende poner en contacto la uña del dedo del pie con la composición farmacéutica de luliconazol.

55 Una composición farmacéutica de luliconazol descrita en el presente documento anteriormente y desde el principio hasta el fin puede utilizarse en los métodos de tratamiento de la onicomiosis, igual que si todas y cada una de las composiciones se citaran de forma específica e individual para su uso en el tratamiento de la onicomiosis. Por ejemplo, se entiende que el uso en un método de tratar la onicomiosis, *por ejemplo*, la onicomiosis subungueal distal, con una composición de luliconazol que comprende de 10 por ciento en peso a 12,5 por ciento en peso de luliconazol; aproximadamente 12 por ciento en peso de acetona; aproximadamente 5 por ciento en peso de carbonato de propileno; aproximadamente 25 por ciento en peso de dietilenglicol monoetil éter; y se proporciona alcohol bencílico en al menos una cantidad detectable pero no más de 4 por ciento en peso.

65 La composición de luliconazol es para su uso en un método de penetración de una uña con luliconazol, que comprende poner en contacto la uña del individuo con la composición farmacéutica de luliconazol proporcionada en el presente documento. En un aspecto, la uña del presente método es una uña de un dedo del pie. En otra variación,

la uña del presente método es una uña de un dedo de la mano. En un aspecto, se proporciona un método de penetración de una uña con luliconazol administrando una composición que comprende al menos aproximadamente cualquiera de 8 o 10 o 12 por ciento en peso de luliconazol a la uña del individuo una vez al día durante al menos aproximadamente cualquiera de 3 o 7 o 21 días. En un aspecto, el uso es en un método de penetración de una uña con luliconazol administrando una composición que comprende al menos aproximadamente cualquiera de 8 o 10 o 12 por ciento en peso de luliconazol a la uña del individuo una vez al día durante al menos aproximadamente cualquiera de 1 o 2 o 3 o 4 o 6 u 8 o 10 o 12 meses.

La composición de luliconazol es para su uso en un método de administración de luliconazol al lecho de una uña, donde el método comprende administrar una composición de luliconazol descrita en el presente documento a la superficie de una uña. En un aspecto del método, se aplica una composición de luliconazol a la superficie de la uña una vez al día durante un periodo de tiempo, tal como cualquiera de 3 o 7 o 14 días o cualquiera de 1 o 2 o 3 o 4 o 5 o 6 o 9 o 12 meses. En una variación particular, la formulación de luliconazol comprende aproximadamente 9-11 por ciento en peso de luliconazol.

En cualquier realización de los métodos descritos en el presente documento, en un aspecto el individuo es diabético, es de una edad avanzada o está inmunocomprometido. En cualquiera de los métodos descritos en el presente documento en un aspecto, el individuo es un individuo para el cual están contraindicados Lamisil[®] y/o Sporanox[®] o que podría requerir una reducción en otras medicaciones (por ejemplo, agentes metabolizados por CYP450 2D6 o CYP3A4) si hubieran de administrarse Lamisil[®] y/o Sporanox[®].

En una realización, los métodos descritos en el presente documento se pueden usar junto con otro tratamiento antifúngico, tal como un tratamiento para la onicomicosis. Se describen en el presente documento diversos tratamientos ilustrativos, tales como tratamientos antifúngicos. En general, junto con se refiere a administrar tratamientos en el contexto de un único régimen de tratamiento.

En un aspecto, el tratamiento de la onicomicosis se mide por una reducción en o la ausencia de la infección fúngica. En una variación, el tratamiento se consigue mediante una mejora de uno o más síntomas de la infección (por ejemplo, onicomicosis), tal como se detalla en el presente documento. Preferentemente, los tratamientos proporcionan una reducción o ausencia de infección fúngica y el recrecimiento de la uña sana trasparente.

En otro aspecto, el uso es en un método que proporciona el tratamiento de la onicomicosis y la protección frente a la recaída o la reinfección, donde el individuo no llega a reinfectarse con un hongo de la uña durante al menos cualquiera de 1 o 2 o 3 meses después de finalizar el tratamiento de una uña anteriormente infectada por onicomicosis utilizando una composición farmacéutica de luliconazol descrita en el presente documento.

REGÍMENES Y CANTIDADES DE DOSIFICACIÓN

Las composiciones farmacéuticas de luliconazol para su uso en el tratamiento de la onicomicosis se administran a la uña de un individuo en una cantidad que proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de luliconazol en el sitio infectado, que en un aspecto incluye la uña de un dedo del pie y el lecho de la uña.

En una variación, una composición farmacéutica de luliconazol es para su administración a una uña infectada una vez al día durante la duración de la infección, que puede ser cualquiera de 1 o 2 o 4 o 6 o 9 o 12 meses o más. En algunos casos, un individuo continuará la administración de una composición farmacéutica de luliconazol durante un periodo de tiempo tras la erradicación de la infección, como una medida profiláctica para protegerse frente a la reinfección y/o la recaída. Se contempla también que el régimen de dosificación para el tratamiento de la onicomicosis puede ser menor que una vez al día, *por ejemplo*, una en días alternos o tres veces por semana o dos veces por semana o una vez por semana o dos veces al mes o una vez al mes. Los regímenes de dosificación de menos de una vez al día se contemplan particularmente con composiciones farmacéuticas de luliconazol que comprenden de 10 por ciento en peso de luliconazol a 15 por ciento en peso de luliconazol.

En una variación de los métodos, se proporciona una dosis diaria tópica de 0,1 ml de una composición farmacéutica que comprende 8 a 15 por ciento en peso de luliconazol. En un aspecto, la composición es para su uso en un método para tratar la onicomicosis donde una dosis diaria tópica de 0,1 ml de una composición farmacéutica que comprende aproximadamente 10 por ciento en peso de luliconazol se aplica a cada uña infectada.

Se proporcionan también regímenes de dosificación mixtos. Dado el largo periodo de tiempo para la cura completa de la onicomicosis, se contempla que en un aspecto, el uso es en un método en el que un individuo administrará una composición farmacéutica de luliconazol que se proporciona en el presente documento una vez al día durante un primer periodo de tiempo, después de lo cual se administrará al individuo la composición farmacéutica de luliconazol en un régimen de dosificación menor que el diario (*por ejemplo*, en intervalos de una vez a la semana) durante un segundo periodo de tiempo. Se contempla la atenuación adicional del intervalo de dosificación que se puede determinar basándose en el progreso del tratamiento del individuo.

MÉTODOS DE PREPARACIÓN DE LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

5 Se describe también un método para preparar una composición farmacéutica de luliconazol para aplicación tópica, que comprende combinar luliconazol con dietilenglicol monoetil éter, acetona, carbonato de propileno, alcohol bencílico y etanol.

En un aspecto, el método comprende (a) disolver luliconazol en uno o ambos de alcohol bencílico y dietilenglicol monoetil éter; y (b) añadir etanol, carbonato de propileno, acetona y Gantrez, para proporcionar la composición.

10 En una variación, se prepara una formulación que comprende un formador de película, (*por ejemplo*, Gantrez® ES-435 o Gantrez® ES-425), etanol, alcohol bencílico, carbonato de propileno y dietilenglicol monoetil éter mezclando en un recipiente de mezcla primaria el formador de película, etanol, alcohol bencílico, carbonato de propileno y dietilenglicol monoetil éter. Se añaden acetona y luliconazol y se mezcla el contenido hasta que todos los sólidos se disuelven visualmente. En un aspecto, se añaden acetona y luliconazol con iluminación ámbar.

15 Se describen los productos que se producen a partir de los procedimientos descritos en el presente documento.

KITS

20 Se describen también kits que comprenden una composición farmacéutica de luliconazol. En un aspecto, el kit comprende instrucciones para su uso en el tratamiento de la onicomycosis. En una variación particular, las instrucciones se dirigen al uso de una composición farmacéutica de luliconazol para el tratamiento de la onicomycosis subungueal distal.

25 Cualquier composición farmacéutica de luliconazol detallada en el presente documento anteriormente y desde el principio hasta el fin puede utilizarse en los kits, igual que si todas y cada una de las composiciones se citaran de forma específica e individual para su uso en un kit. Por ejemplo, se entiende que un kit comprende a una composición farmacéutica de luliconazol que comprende de 10 por ciento en peso a 12,5 por ciento en peso de luliconazol; aproximadamente 12 por ciento en peso de acetona; aproximadamente 5 por ciento en peso de carbonato de propileno; aproximadamente 25 por ciento en peso de dietilenglicol monoetil éter; y alcohol bencílico en al menos una cantidad detectable pero no superior a 4 por ciento en peso. El kit puede incluir opcionalmente instrucciones, tales como para el uso en el tratamiento de una uña (*por ejemplo*, una uña de un dedo del pie) para la onicomycosis. El kit puede incluir componentes adicionales relacionados con el cuidado de una uña, tal como una lima para las uñas.

35

ARTÍCULOS DE FABRICACIÓN

Se proporcionan artículos de fabricación que comprenden un envase en el que está contenida una composición farmacéutica de luliconazol. El artículo de fabricación puede ser un frasco, vial, ampolla, aplicador desechable de uso único, o similares, que contienen una composición farmacéutica de luliconazol tal como se describe en el presente documento. El envase puede estar formado por una variedad de materiales, tales como vidrio o plástico y en un aspecto contiene también una etiqueta en, o asociado con, el envase, que indica instrucciones para su uso en el tratamiento de la onicomycosis.

45 En un aspecto, el envase es un dispositivo médico que contiene una forma farmacéutica de la composición farmacéutica de luliconazol. El dispositivo puede ser una brocha o aplicador para aplicar la composición a la superficie de la placa de la uña.

50 Se proporcionan también formas farmacéuticas de las composiciones farmacéuticas de luliconazol.

Cualquier composición farmacéutica de luliconazol descrita en el presente documento anteriormente y desde el principio hasta el fin puede utilizarse en los artículos de fabricación, igual que si todas y cada una de las composiciones se citaran de forma específica e individual para su uso en el artículo de fabricación. Por ejemplo, se entiende que un artículo de fabricación puede comprender una composición farmacéutica de luliconazol que comprende de 10 por ciento en peso a 12,5 por ciento en peso de luliconazol; aproximadamente 12 por ciento en peso de acetona; aproximadamente 5 por ciento en peso de carbonato de propileno; aproximadamente 25 por ciento en peso de dietilenglicol monoetil éter; y se proporciona alcohol bencílico en al menos una cantidad detectable pero no más de 4 por ciento en peso.

60 DEFINICIONES Y REALIZACIONES ADICIONALES

A no ser que se señale específicamente otra cosa en el presente documento, las definiciones de los términos usados son definiciones normalizadas utilizadas en la técnica de la síntesis orgánica y de las ciencias farmacéuticas. Las realizaciones, aspectos y variaciones a modo de ejemplo se ilustran en las figuras y los dibujos, y se pretende que las realizaciones, aspectos y variaciones, y las figuras y dibujos descritos en el presente documento se consideren ilustrativos y no limitantes.

65

Como entiende bien un experto en la materia, la referencia a "aproximadamente" un valor o parámetro en el presente documento incluye (y describe) realizaciones que se dirigen a este valor o parámetro per se. Por ejemplo, "aproximadamente X" incluye la descripción de y describe "X".

5 "Cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de fármaco que estimula cualquiera de los efectos biológicos relacionados en la memoria descriptiva.

"Tratamiento" incluye uno cualquiera de los criterios de valoración deseables, incluyendo los criterios de valoración clínicos, tal como se describe en el presente documento.

10 El término "composición" utilizado en el presente documento se puede usar de forma indistinta con el término "formulación".

15 Las composiciones descritas en el presente documento se usan para tratar dolencias de la piel o de la uña. Los ejemplos de dichas dolencias incluyen, pero no se limitan a, infecciones, inflamación, psoriasis, paroniquia, tumores de la piel o de la uña benignos o malignos y dolencias estéticas. En un aspecto de la presente solicitud, las composiciones son para su uso en el tratamiento de la dermatomicosis o la onicomosis.

20 La dermatomicosis se refiere a una infección de la piel producida por dermatofitos u otros hongos. Los ejemplos de dermatomicosis incluyen, pero no se limitan a Tinea corporis, Tinea cruris o Tinea pedis. Los ejemplos de patógenos que se sabe que producen dermatomicosis incluyen, pero no se limitan a *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton interdigitale*, *Trichophyton rubrum* (más común en Nueva Zelanda), *Trichophyton interdigitale*, *Trichophyton tonsurans* (muy común en los Estados Unidos), *Microsporum audouinii*, *Trichophyton violaceum*, *Microsporum ferrugineum*, *Trichophyton schoenleinii*, *Trichophyton megninii*, *Trichophyton soudanense*, *Trichophyton yaoundei*,
25 *Trichophyton mentagrophytes* y *Trichophyton tonsurans*.

La onicomosis se refiere a una infección fúngica de la placa de la uña y/o del lecho de la uña, conocida también como Tinea unguium. Los ejemplos de patógenos que son conocidos por producir onicomosis incluyen, pero no se limitan a dermatofitos, tal como *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton interdigitale*, *Epidermophyton floccosum*,
30 *Trichophyton violaceum*, *Microsporum gypseum*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton soudanense* y *Trichophyton verrucosum*; *Candida*, tal como, *Candida albicans* y mohos no dermatofíticos, tales como especies de *Scopulariopsis brevicaulis* y *Fusarium*.

35 La onicomosis puede afectar a la placa de la uña, el lecho de la uña (el tejido directamente bajo la placa de la uña), la matriz de la uña o la raíz de la uña (la piel engrosada en la base de la uña a partir de la cual se desarrolla la placa de la uña), la cutícula, el hiponiquio (la capa engrosada de la epidermis por debajo del extremo libre de la uña) y los pliegues de la uña proximal y lateral (la piel adyacente a la base y los lados de la uña). La onicomosis se puede clasificar en diferentes variedades en función de su aspecto clínico. todas las categorías de onicomosis están abarcadas en los métodos descritos en el presente documento, incluyendo la onicomosis subungueal distal y lateral (OSDL), onicomosis endonix (OE), onicomosis superficial blanca (OSB), onicomosis subungueal proximal (OSP), onicomosis por *Candida* (OC) y onicomosis distrófica total (ODT). Un individuo con onicomosis puede tener una variedad o cualquier combinación de variedades.

45 Los ejemplos de principios activos que se pueden emplear en las formulaciones descritas en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, antibióticos, antifúngicos, antiinflamatorios, antipsoriáticos, antineoplásicos, y otros principios activos esteroides, metotrexato, ciclosporina, retinoides, sus sales farmacéuticamente aceptables y sus combinaciones.

50 Los ejemplos de agentes antifúngicos incluyen, pero no se limitan a, ketoconazol, miconazol, bifonazol, butoconazol, clomidazol, clotrimazol, croconazol, eberconazol, econazol, fenticonazol, flutimazol, isoconazol, ketoconazol, lanoconazol, luliconazol, neticonazol, omoconazol, oxiconazol, setraconazol, sulconazol, tioconazol, fluconazol, itraconazol, terconazol, terbinafina, natrifina, amorolfina, anfotericina B, nistatina, natamaicina, flucitosina, griseofulvina, yoduro de potasio, butenafina, ciclopirox, cicloquinol (yodoclorhidroxiquina), haloprogina, tolnaftato, cloruro de aluminio, ácido undecilénico, permanganato potásico, sulfuro de selenio, ácido salicílico, piritiona de cinc,
55 bromoclorosalicilanilida, metilrosanilina, tribromometacresol, ácido undecilénico, polinoxilina, 2-(4-clorofenoxi)-etanol, clorofensesina, ticlatona, sulbentina, hidroxibenzoato de etilo, dimazol, tolciolato, sulfacetamida, ácido benzoico y sus sales farmacéuticamente aceptables. Un agente antifúngico preferido es luliconazol, que se describe también en la Tabla 1b.

60 Tabla 1b. Nombres y descripción del Luliconazol

Nombre: luliconazol	Descripción
Número de Registro CAS	187164-19-8

Nombre: luliconazol	Descripción
Nombres Químicos	(-)-(E)-[(4R)-(2,4-diclorofenil)-1,3-ditiolan-2-ilideno](1H-imidazol-1-il)acetonitrilo
Clase Química	Imidazol
Fórmula Molecular	C ₁₄ H ₉ Cl ₂ N ₃ S ₂
Códigos de empresa	NND-502, PR-2699

luliconazol tiene una excelente actividad antifúngica frente a dermatofitos (*Trichophyton*, *Microsporum*, y *Epidermophyton spp.*), *Candida* y *Malassezia*. luliconazol tiene una excelente actividad antifúngica frente a *T. rubrum*, que es el dermatofito principal en la onicomicosis. Se ha descubierto que las concentraciones inhibitorias mínimas (MIC) de luliconazol frente a aislados clínicos recientes de los dermatofitos están entre 0,00012 y 0,004 mg/ml, y se ha demostrado su actividad fungicida en bajas concentraciones. Luliconazol presenta fuerte actividad antifúngica frente a otros hongos patógenos (hongos similares a levaduras), *Aspergillus*, y dematiáceas). Consulte, por ejemplo, Niwano, Y, y col., *In Vitro and In Vivo Antidermatophyte Activities of NND-502, a Novel Optically Active Imidazole Antimycotic Agent*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1998; 42:967-970 y Koga H. y col, *In Vitro Antifungal Activities of Luliconazole, a New Topical Imidazole*. *Med. Mycology*, 2008:1-8.

Además de tener un amplio espectro antifúngico, luliconazol tiene una elevada retención en la piel y una unión reversible a la queratina. En modelos de infección animal, luliconazol tiene efectos terapéuticos equivalentes o más fuertes comparados con los fármacos antifúngicos aplicados externamente comercialmente disponibles con periodos de aplicación más cortos.

La frase de "tipo luliconazol" se refiere a cualquier agente antifúngico que tiene propiedades y actividades similares a luliconazol frente a los dermatofitos u otros hongos conocidos o sospechosos de producir enfermedades.

El término "estable" se refiere a una composición o a una formulación que permanece sustancialmente sin cambios o sustancialmente sin alteración en las condiciones de fabricación y almacenamiento durante un periodo de tiempo en condiciones específicas. En particular, la composición permanece sustancialmente sin cambios o sin alteración cuando se mantiene a una temperatura de 30 °C o menos, a 25 °C o menos, a 15 °C o menos, a 5 °C o menos, durante al menos una semana, al menos dos semanas, al menos tres semanas o al menos cuatro semanas.

En determinadas formulaciones de los agentes antifúngicos que se conocen en la técnica, en determinadas condiciones durante un periodo de tiempo, los agentes pueden precipitar o cristalizar de la formulación durante el almacenamiento, y se puede considerar que dicha precipitación o cristalización da como resultado una formulación "inestable".

El término "excipiente" se refiere a una sustancia inactiva utilizada como vehículo del principio activo para las composiciones descritas en el presente documento. En un aspecto de la invención, los excipientes incluyen por ejemplo un alcohol, tal como, pero sin limitación, etanol o alcohol bencílico; una cetona, tal como, pero sin limitarse a acetona; un derivado de etilenglicol, tal como, pero sin limitarse a dietilenglicol monoetil éter (tal como Transcutol™ P), incluyendo los análogos de etil éter o metil éter; o los disolventes apróticos polares, tal como, pero sin limitarse a dimetil sulfóxido (DMSO) y carbonato de propileno (PC). En otros aspectos de la invención, los excipientes incluyen, sin limitación, ácidos alfa-hidroxicarboxílicos y sus sales y diésteres de ácidos básicos. En otro aspecto más de la invención, el excipiente es un tensioactivo. Se incluyen también en el presente documento adipato de diisopropilo, N-metil-2-pirrolidona y ácido láctico. Los ejemplos de excipientes incluyen, pero no se limitan a 1,2,6-hexanotriol, 1,3-dimetilol-5,5-dimetil-hidantoína, 1-o-tolilbiguanida, 2-amino-2-metil-1-propanol, salicilato de 2-etilhexilo, ácido acético, acetona, copolímeros de acrilatos, homopolímeros de ácido acrílico, copolímero de ácido acrílico/isooctilacrilato, adcode 72A103, cinta adhesiva, cinta adhesiva, resina aerotex 3730, alcohol etílico, alcohol etílico deshidratado, alcohol etílico desnaturalizado, alcohol etílico acuoso diluido al 50%, ácido betaína alquil amonio sulfónico, alquil aril sulfonato de sodio, alantoína, aceite de almendra, alfa-terpineol, alfatocoferol, acetato de aluminio, clorhidroxi alantoinato de aluminio, hidróxido de aluminio, hidróxido de aluminio - sacarosa, gel de hidróxido de aluminio hidratado, gel de hidróxido de aluminio F 500, gel de hidróxido de aluminio F 5000, monoestearato de aluminio, óxido de aluminio, poliéster de aluminio, silicato de aluminio, octenilsuccinato de almidón aluminio, estearato de aluminio, sulfato de aluminio anhidro, amercol C, amercol-cab, disolución de amoniaco, disolución de amoniaco fuerte, hidróxido de amonio, lauril sulfato de amonio, nonoxinol 4 sulfato de amonio, sal de amonio de alcohol etoxilado primario lineal C-12-C-15, amonix, anfotérico-2, anfotérico-9, fosfato de calcio dibásico anhidro, SBN anóxido, antiespumante, ésteres de PEG-6 de aceite de almendra de albaricoque, acuafor, arlancel, arlatone 289, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, bálsamo de Canadá, cera de abeja, cera de abeja sintética, beheneth-10, bentonita, bentonita, cloruro de benzalconio, ácido benzoico, alcohol bencílico, betadex, ácido bórico, alcohol butílico, butil éter de copolímero de PVM/MA, estearato de butilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, butilenglicol, butilparabeno, C20-40 parath-24, acetato de calcio, cloruro de calcio, hidróxido de calcio, triglicérido caprílico/cáprico, triglicérido caprílico/cáprico/esteárico, captán, caramelo, carbómero 1342, carbómero 934, carbómero 934p, carbómero 940, carbómero 941, carbómero 974P, carbómero 980, carbómero 980, carbómero 981, carbómero de homopolímero de tipo C, copolímero de carboxivinilo, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de

sodio, carragenato, sal de carragenato, aceite de ricino, aceite de ricino hidrogenado, aceite de hoja de cedro, celulosa, cerasyntse, ceresina, cetareth-12, cetareth-15, cetareth-30, alcohol cetearílico, alcohol cetearílico/cetareth-20, octanoato de cetearilo, ceteth-10, ceteth-2, ceteth-20, ceteth-23, cloruro de cetrimonio, alcohol cetílico, ésteres de cetilo, palmitato de cetilo, cloruro de cetilpiridinio, chemoderm 6401B, clorobutanol, 5 clorocresol, cloroxilenol, colesterol, choleth-24, ácido cítrico, monohidrato de ácido cítrico, ácido cítrico hidratado, cocoamida dietanolamina, cocoamida éter sulfato, óxido de cocamina, cocobetaína, manteca de cacao, cocoglicéridos, cocomoetanolamida, aceite de coco, aceite de coco fraccionado, caprilocaprato de cocoílo, colágeno, suspensión colorante, crema de base, creatinina, crosopovidona, crosopovidona, ciclometicona, copoliol de ciclometicona/dimeticona, daubert 1-5 PESTR (matte) 164Z, ácido deshidroacético, dehymuls E, benzoato de 10 denatonio, dextrina, diazolidinilurea, alcohol diclorobencílico, diclorodifluorometano, diclorotetrafluoroetano, dietanolamina, sebacato de dietilo, dietilenglicol monoetil éter, dietilenglicol monoetil éter, aminoacetato de dihidroxialuminio, diisopropanolamina, adipato de diisopropilo, dimerato de diisopropilo, dimeticona 350, dimeticona 360, copoliol de dimeticona, dimeticona MDX4-4210, dimetil isosorbida, dimetil sulfóxido, dioctil ftalato, dipropilenglicol, cocoanfodiacetato disódico, laureth sulfosuccinato disódico, lauril sulfosuccinato disódico, 15 glicerilo, docosanol, docusato de sodio, duroTAK 280-2516, duro-TAK 80-1196, duro-TAK 87-2070, duro-TAK 87-2194, duro-TAK 87-2287, duro-TAK 87-2296, duroTAK 87-2888, duro-TAK 87-2979, edetato de sodio, ácido edético, entsufon, entsufon de sodio, esencia, bouquet 9200, acetato de etilo, etil hexanodiol, oleato de etilo, etilcelulosa, etilenglicol, copolímero de etileno acetato de vinilo, etilendiamina, diclorhidrato de etilendiamina, copolímero de etileno-propileno, etilparabeno, eudragit E 100, ésteres de ácido graso, ésteres de pentaeritriol de ácido graso, ácidos grasos, citrato 20 de alcohol graso, óxido férrico, aroma de rhodia pharmaceutical nº RF 451, formaldehído, disolución de formaldehído, gelatina, gelva 737, gluconolactona, glicerina, citrato de glicerilo, isoestearato de glicerilo, laurato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, oleato de glicerilo, oleato de glicerilo, oleato de glicerilo/propilenglicol, palmitato de glicerilo, ricinoleato de glicerilo, estearato de glicerilo - laureth-23, estearato de glicerilo SE, estearato de glicerilo/estearato de PEG-100, estearato de glicerilo-estearamidoetil dietilamina, diestearato de glicol, goma guar, acondicionador del cabello (18N195-1M), herbacol, hexilenglicol, hialuronato de sodio, gel de hidrocarburo 25 plastificado, ácido clorhídrico, ácido clorhídrico diluido, peróxido de hidrógeno, ésteres PEG-6 de aceite de palma /almendra de palma hidrogenado, hidroxietilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxiestearato de hidroxioctacosanilo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, imidurea, tinta plexográfica rosa, tinta/polietileno, copolímero de tereftalato/aluminio/polietileno/polimetacrilato de sodio/vinilacetato de etileno, extracto 30 de moho irlandés, isoceteth-20, isooctilacrilato, alcohol de isopropilo, isoestearato de isopropilo, miristato de isopropilo, miristato de isopropilo, miristato de isopropilo - alcohol miristílico, palmitato de isopropilo, estearato isopropilo, ácido isoesteárico, alcohol isoestearílico, jelena, caolín, kathon CG, kathon CG II, lactato, ácido láctico, ácido diláctico, lactosa, laneth, lanolina, alcohol de lanolina - aceite mineral, alcoholes de lanolina, alcoholes de lanolina acetilada, lanolina anhidra, colesterol de lanolina, lanolina, óxido da lauramina hidrogenado, colágeno animal hidrolizado con laurdimonio, laureth sulfato, laureth-2, laureth-23, laureth4, dietanolamida láurica, dietanolamida mirística láurica, lauril lactato, lauril sulfato, lecitina, aceite de limón, aceite mineral ligero, limoneno, dl-, lipocol SC-15, silicato de aluminio y magnesio, silicato de aluminio y magnesio hidratado, nitrato de magnesio, 35 estearato de magnesio, manitol, maprofix, adhesivo médico modificado S-15, emulsión médica antiforma a-f, mentol, metoxipolioxietilenglicol 350, alcohol metílico, metil gluceth-10, metil gluceth-120 dioleato, metil gluceth-20, metil gluceth-20 sesquiestearato, metil glucosa sesquiestearato, laurato de metilo, salicilato de metilo, estearato de metilo, metilcelulosa, metilcloroisotiazolinona, etilisotiazolinona, metilparabeno, cera microcristalina, aceite mineral, extracto de multiesterol, alcohol miristílico, lactato de miristilo, n,n-bis(2-hidroxietil)estearamida, óxido de n,n-dimetil lauramina, cloruro de n-3-cloroalil-metenamina, n-decil-metil sulfóxido, niacinamida, ácido nítrico, nonoxinol-15, nonoxinol-9, copolímero de octadeceno-1/ácido maleico, octoxinol-1, octoxinol-9, hidroxiestearato de octilo, 45 octildodecanol, octildodecanol, ácido oleico, oleth-10/oleth-5, oleth-2, oleth-20, alcohol oleílico, oleato de etilo, aceite de oliva, orvus k líquido, óxido de palmitamina, parabenos, parafina, parafina blanda blanca, perfume crema 45/3, aceite de cacahuete, pectina, estearato de PEG 6-32/estearato de glicol, polímero de metil éter PEG-22/dodecil glicol, estearato de propilenglicol PEG-25, copolímero de PEG-45/dodecil glicol, oleato de peglicol-5, estearato de pegoxol 7, pentadecalactona, cocoato de pentaeritritol, aceite de menta piperita, perfume 25677, perfume bouquet, perfume E-1991, perfume GD 5604, perfume tana 90/42 SCBA, perfume W-1952-1, vaselina, vaselina blanca, 50 destilados de petróleo, phenonip, fenoxietanol, acetato fenilmercurio, ácido fosfórico, aceite de aguja de pino, plastibase-50w, polacrilina, poloxámero 124, poloxámero 181, poloxámero 182, poloxámero 188, poloxámero 237, poloxámero 407, polibuteno, policarbófilo, poliéster, agente de liberación química de fluoropoliéster, poliéster fluorocarbono diacrilato, copolímero de poliéster poliamina, polietileno, polietilenglicol 1000, polietilenglicol 1500, polietilenglicol 1540, polietilenglicol 200, polietilenglicol 300, polietilenglicol 300-1600, polietilenglicol 3350, polietilenglicol 400, polietilenglicol 4000, polietilenglicol 540, polietilenglicol 600, polietilenglicol 6000, polietilenglicol 8000, polietilenglicol 900, politereftalatos de etileno, polimetacrilato de hidroxietilo, poliisobuteno, poliisobutileno 1.200.000, poliisobutileno 1.200.000, poliisobutileno 35.000, poliisobutileno de bajo peso molecular, poliisobutileno de peso molecular medio, adhesivo de poliisobutileno/polibuteno, polioxietileno polioxipropileno 1800, alcoholes de polioxietileno, ésteres de ácido graso de polioxietileno, polioxietileno propileno, polioxil 100 estearato de glicerilo, polioxil 100 estearato, polioxil 15 cocamina, polioxil 150 diestearato, polioxil 2 estearato, polioxil 20 cetoestearil éter, polioxil 4 dilaurato, polioxil 40 aceite de ricino hidrogenado, polioxil 40 estearato, polioxil 400 estearato, polioxil 50 60 estearato, polioxil 6 y polioxil 32 palmitoestearato, polioxil 6 isoestearato, polioxil 60 aceite de ricino hidrogenado, polioxil 75 lanolina, polioxil 8 laurato, polioxil 8 estearato, polioxil diestearato, polioxil gliceril estearato, polioxil 65 lanolina, polioxil estearato, polipropileno, polyquaternium-1, polyquaternium-10, polyquaternium-7, polisorbato 20, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 65, polisorbato 80, poli(acetato de vinilo), poli(alcohol

vinílico), poli(alcohol vinílico), copolímero de cloruro de polivinilo-poli(acetato de vinilo), polivinilpiridina, potash, citrato de potasio, hidróxido de potasio, jabón de potasio, sorbato de potasio, copolímero de acrilato de povidona, hidrogel de povidona, povidona K29-32, povidona K90, copolímero de povidona/eicoseno, copolímero de PPG-12/SMDI, PPG-15 estearil éter, PPG20 metil glucosa éter diestearato, PPG-26 oleato, producto WAT, promalgen tipo G, promulgen D, promulgen G, propelente A-46, propil galato, carbonato de propileno, propilenglicol, propilenglicol, propilenglicol, diacetato de propilenglicol, dicaprilato de propilenglicol, monolaurato de propilenglicol, monoestearato de propilenglicol, palmitoestearato de propilenglicol, ricinoleato de propilenglicol, propilenglicol/diazolidinil urea/metilparabeno/propilparabeno, propilparabeno, hidrolizado de proteína, quaternium-15, quaternium-52, clorhidrato de cuatrimicina, RA-2397, RA-3011, sacarina, sacarina sódica, aceite de cártamo, scotchpak 1109, PET/EVA con película de soporte 9739, SD alcohol 3A, SD alcohol 40, SD alcohol 40-2, SD alcohol 40b, dióxido de silicio, dióxido de silicio coloidal, silicona, silicona adhesiva 4102, emulsión de silicona, tira de película de silicona/poliéster, simeticona, emulsión de simeticona, sipon 1-20, acetato de sodio, acetato de sodio anhidro, alquilsulfato de sodio, benzoato de sodio, cetearil sulfato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de sodio, citrato de sodio, citrato de sodio, cocoil sarcosinato de sodio, dodecylbenceno sulfonato de sodio, formaldehído sulfoxilato de sodio, hidróxido de sodio, yoduro de sodio, lactato de sodio, laureth sulfato de sodio, laureth-2 sulfato de sodio, laureth-5 sulfato de sodio, lauroil sarcosinato de sodio, laurilsulfato de sodio, lauril sulfoacetato de sodio, metabisulfito de sodio, fosfato de sodio, fosfato de sodio dibásico, fosfato de sodio dibásico anhidro, fosfato de sodio dibásico dihidratado, fosfato de sodio, dibásico fosfato de sodio monobásico heptahidratado, fosfato de sodio monobásico anhidro, fosfato de sodio monohidrato, poliacrilato de sodio monobásico, pirrolidona carboxilato de sodio, sulfito de sodio, monoalquiloamida undeciclénica sulfosuccinada de sodio, tiosulfato de sodio, xilenosulfonato de sodio, solulan, somay 44, sorbitan ácido sórbico, monolaurato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, sesquioleato de sorbitán, sorbitol, disolución de sorbitol, harina de soja, aceite de soja, aceite de hierbabuena, esperma de ballena, escualeno, almidón, octenil succinato de almidón aluminio, cloruro de estearalconio, hectorito de estearalconio/carbonato de propileno, estearamidoetil dietilamina, steareth-10, steareth-100, steareth-2, steareth-20, steareth-21, ácido esteárico, estearoxitrimetilsilano, colágeno animal hidrolizado con esteartrimonio, alcohol estearílico, citrato de estearilo, copolímero en bloque de estireno/isopreno/estireno, sacarosa, diestearato de sacarosa, poliésteres de sacarosa, sulfacetamida de sodio, ácido sulfúrico, surfactol SQ, talco, aceite de sebo, glicéridos del sebo, ácido tartárico, tenox, tenox-2, alcohol terc-butílico, timerosal, dióxido de titanio, dióxido de titanio, tocoferol, tocofersolan, triacetina, tricloromonofluorometano, trideceth-10, triglicéridos de cadena media, trihidroxiestearina, trilaneth-4 fosfato, trilaneth-4 fosfato, citrato trisódico dihidratado, citrato trisódico, anhidro, trisodio hedta, triton X-200 sal sódica de alquillauril poliéter sulfonato, trolamina, lauril sulfato de trolamina, trometamina, trometamina, tiloxapol, ácido undecilénico, union 76 AMSCO-RES 6038, aceite vegetal, aceite vegetal hidrogenado, viscarina, viscosa/algodón, cera, dehydag, cera para emulsión, cera blanca, wecabee FS, goma xantana, goma xantana y acetato de cinc.

El término "agentes tensioactivos" incluye una variedad de derivados de etilenglicol y otros compuestos que incluyen, sin limitación compuestos que pertenecen a las siguientes clases: ácidos grasos polietoxilados, diésteres de PEG-ácidos grasos, monoéster y todas las mezclas de ésteres de PEG-ácido graso, ésteres de ácido graso de polietilenglicol glicerol, productos de transesterificación alcohol-aceite, ácidos grasos poliglicerados, ésteres de ácido graso de propilenglicol, mezclas de ésteres de propilenglicol y ésteres de glicerol, mono y diglicéridos, esteroles y derivados de esteroles, ésteres de ácido graso de polietilenglicol sorbitán, polietilenglicol alquil éteres, ésteres de azúcares, polietilenglicol alquil fenoles, copolímeros en bloque de polioxi-etileno-polioxi-propileno, ésteres de ácido graso de sorbitán, ésteres de ácido graso de alcoholes inferiores, y tensioactivos iónicos. Se han descrito anteriormente algunos de estos como derivados de etilenglicol. Se proporcionan a continuación determinados ejemplos no limitantes comercialmente disponibles de para cada clase de excipiente.

En las composiciones proporcionadas en el presente documento se pueden utilizar como excipientes ácidos grasos polietoxilados. Los ejemplos de tensioactivos de monoésteres de ácido graso polietoxilados comercialmente disponibles incluyen: PEG 4-100 monolaurato (Crodet serie L, Croda), PEG 4-100 monooleato (Crodet serie O, Croda), PEG 4-100 monooleato (Crodet serie S, Croda, y la serie Myrj, Atlas/ICI), PEG 400 distearato (Cithrol serie 4DS, Croda), PEG 100, 200, o 300 monolaurato (Cithrol serie ML, Croda), PEG 100, 200, o 300 monooleato (Cithrol serie MO, Croda), PEG 400 dioleato (Cithrol serie 4DO, Croda), PEG 400-1000 monoestearato (Crodet serie MS, Croda), PEG- 1 estearato (Nikkol MYS-1EX, Nikko, y Coster K1, Condea), PEG-2 estearato (Nikkol MYS-2, Nikko), PEG-2 oleato (Nikkol MYO-2, Nikko), PEG-4 laurato (Mapeg() 200 ML, PPG), PEG-4 oleato (Mapeg() 200 MO, PPG), PEG-4 estearato (Kessco PEG 200 MS, Stepan), PEG-5 estearato (Nikkol TMGS-5, Nikko), PEG-5 oleato (Nikkol TMGS-5, Nikko), PEG- 6 oleato (Argon OL 60, Auschem SpA), PEG- 7 oleato (Argon OL 70, Auschem SpA), PEG-6 laurato (Kessco PEG300 ML, Stepan), PEG-7 laurato (Lauridac 7, Condea), PEG6 estearato (Kessco, PEG300 MS, Stepan), PEG-8 laurato (Mapeg() 400 ML, PPG), PEG-8 oleato (Mapeg 400 MO, PPG), PEG-8 estearato (Mapeg) 400 MS, PPG), PEG-9 oleato (Emulgante A9, Condea), PEG-9 estearato (Cremophor S9, BASF), PEG-10 laurato (Nikkol MYL-10, Nikko), PEG- 10 oleato (Nikkol MYO-10, Nikko), PEG- 12 estearato (Nikkol MYS-10, Nikko), PEG-12 laurato (Kessco PEG 600 ML, Stepan), PEG-12 oleato (Kessco PEG 600 MO, Stepan), PEG12 ricinoleato (CAS 9004-97-1), PEG-12 estearato (Mapeg 600 MS, PPG), PEG-15 estearato (Nikkol TMGS-15, Nikko), PEG-15 oleato (Nikkol TMGO-15, Nikko), PEG-20 laurato (Kessco PEG 1000 ML, Stepan), PEG-20 oleato (Kessco PEG 1000 MO, Stepan), PEG-20 estearato (Mapeg 1000 MS, PPG), PEG-25 estearato (Nikkol MYS-25, Nikko), PEG-32 laurato (Kessco@D PEG 1540 ML, Stepan), PEG-32 oleato (Kessco) PEG 1540 MO, Stepan), PEG-32 estearato (Kessco PEG 1540 MS, Stepan), PEG-30 estearato (Myrj 51), PEG-40 laurato (Crodet L40, Croda), PEG-

40 oleato (Crodet 040, Croda), PEG-40 estearato (Emerest 2715, Henkel), PEG-45 estearato (Nikkol MYS-45, Nikko), PEG-50 estearato (Myrj 53), PEG- 55 estearato (Nikkol MYS 55, Nikko), PEG-100 oleato (Crodet O-100, Croda), PEG-100 estearato (Ariacel 165, ICI), PEG-200 oleato (Albunol 200 MO, Taiwan Surf.), PEG-400 oleato (LACTOMUL, Henkel), y PEG-600 oleato (Albunol 600 MO, Taiwan Surf.). Las composiciones de la solicitud pueden incluir uno o más de los ácidos grasos polietoxilados anteriores.

Se pueden usar también diésteres de ácido graso de polietilenglicol como excipientes para las composiciones proporcionadas en el presente documento.

Los ejemplos de diésteres de ácido graso de polietilenglicol comercialmente disponibles incluyen: PEG-4 dilaurato (Mapeg) 200 DL, PPG), PEG-4 dioleato (Mapeg 200 DO, PPG), PEG-4 diestearato (Kessco 200 DS, Stepan), PEG-6 dilaurato (Kessco PEG 300 DL, Stepan), PEG- 6 dioleato (Kessco PEG 300 DO, Stepan), PEG-6 diestearato (Kessco PEG 300 DS, Stepan), PEG-8 dilaurato (Mapeg 400 DL, PPG), PEG-8 dioleato (Ma peg 400 DO, PPG), PEG-8 diestearato (Ma peg 400 DS, PPG), PEG-10 dipalmitato (Polyaldo 2PKFG), PEG-12 dilaurato (Kessco PEG 600 DL, Stepan), PEG-12 diestearato (Kessco PEG 600 DS, Stepan), PEG- 12 dioleato (Mapeg) 600 DO, PPG), PEG-20 dilaurato (Kessco PEG 1000 DL, Stepan), PEG-20 dioleato (Kessco) PEG 1000 DO, Stepan), PEG-20 diestearato (Kessco PEG 1000 DS, Stepan), PEG32 dilaurato (Kessco PEG 1540 DL, Stepan), PEG-32 dioleato (Kessco) PEG 1540 DO, Stepan), PEG-32 diestearato (Kessco PEG 1540 DS, Stepan), PEG-400 dioleato (Cithrol serie 4DO, Croda), y PEG-400 distearato Cithrol serie 4DS, Croda). Determinadas composiciones de la solicitud pueden incluir uno o más de los diésteres de ácido graso de polietilenglicol anteriores.

Se pueden usar PEG-monoácidos grasos y todas las mezclas de ésteres como excipientes para la formulación de las composiciones proporcionadas en el presente documento. Los ejemplos de PEG-monoácidos grasos y todas las mezclas de ésteres comercialmente disponibles incluyen: PEG 4-150 mono, dilaurato (Kessco PEG 200-6000 mono, Dilaurato, Stepan), PEG 4-150 mono, dioleato (Kessco PEG 200-6000 mono, Dioleato, Stepan), y PEG 4-150 mono, diestearato (Kessco 200-6000 mono, Distearato, Stepan). Determinadas composiciones de la solicitud pueden incluir uno o más de los PEG-monoácidos grasos y todas las mezclas anteriores.

Además, Se pueden usar ésteres de ácido graso de polietilenglicol glicerol como excipientes para las composiciones descritas en el presente documento. Los ejemplos de ésteres de ácido graso de polietilenglicol glicerol comercialmente disponibles incluyen: PEG-20 gliceril laurato (Tagat) L, Goldschmidt), PEG- 30 gliceril laurato (Tagat L2, Goldschmidt), PEG-15 gliceril laurato (Glycerox serie L, Croda), PEG-40 gliceril laurato (Glycerox serie L, Croda), PEG-20 gliceril estearato (Capmul EMG, ABITEC), y Aldo MS-20 KFG, Lonza), PEG-20 gliceril oleato (Tagat O, Goldschmidt), y PEG-30 gliceril oleato (Tagat 02, Goldschmidt). Determinadas composiciones de la solicitud pueden incluir uno o más de los ésteres de ácido graso de polietilenglicol anteriores.

Se pueden usar productos de transesterificación alcohol-aceite como excipientes para las composiciones proporcionadas en el presente documento. Los ejemplos de productos de transesterificación alcohol-aceite comercialmente disponibles incluyen: aceite de ricino PEG-3 (Nikkol C0-3, Nikko), PEG-5, 9, y aceite de ricino 16 (ACCONON serie CA, ABITEC), aceite de ricino PEG-20, (Emalex C-20, Nihon Emulsion), aceite de ricino PEG23 (Emulgante EL23), aceite de ricino PEG-30 (Incrocas 30, Croda), aceite de ricino PEG-35 (Incrocas-35, Croda), aceite de ricino PEG38 (Emulgante EL 65, Condea), aceite de ricino PEG-40 (Emalex C-40, Nihon Emulsion), aceite de ricino PEG-50 (Emalex C-50, Nihon Emulsion), aceite de ricino PEG-56 (Eumulgin PRT 56, Pulcra SA), aceite de ricino PEG-60 (Nikkol CO- 60TX, Nikko), aceite de ricino PEG-100, aceite de ricino PEG-200 (Eumulgin PRT 200, Fulcra SA), aceite de ricino hidrogenado PEG-5 (Nikkol HCO5, Nikko), aceite de ricino hidrogenado PEG-7 (Cremophor W07, BASF), aceite de ricino hidrogenado PEG-10 (Nikkol HCO-10, Nikko), aceite de ricino hidrogenado PEG-20 (Nikkol HCO-20, Nikko), aceite de ricino hidrogenado PEG-25 (Simulsol 1292, Seppic), aceite de ricino hidrogenado PEG-30 (Nikkol HCO 30, Nikko), aceite de ricino hidrogenado PEG-40 (Cremophor RH 40, BASF), aceite de ricino hidrogenado PEG (Cerex ELS 450, Auschem SpA), aceite de ricino hidrogenado PEG-50 (Emalex HC50, Nihon Emulsion), aceite de ricino hidrogenado PEG-60 (Nikkol HCO-60, Nikko), aceite de ricino hidrogenado PEG-80 (Nikkol HCO-80, Nikko), aceite de ricino hidrogenado PEG-100 (Nikkol HCO 100, Nikko), aceite de maíz PEG-6 (Labrafil M 2125 CS, Gattefosse), aceite de almendra PEG-6 (Labrafil M 1966 CS, Gattefosse), aceite de almendra de albaricoque PEG-6 (Labrafil M 1944 CS, Gattefosse), aceite de oliva PEG-6 (Labrafil) M 1980 CS, Gattefosse), aceite de cacahuete PEG-6 (Labrafil) M 1969 CS, Gattefosse), aceite de almendra de palma hidrogenado PEG-6 (Labrafil M 2130 BS, Gattefosse), aceite de almendra de palma PEG-6 (Labrafil M 2130 CS, Gattefosse), trioleína PEG-6 (Labrafil M 2735 CS, Gattefosse), aceite de maíz PEG-8 (Labrafil M 2609 BS, Gattefosse), glicéridos de maíz PEG-20 (Crovul M40, Croda), glicéridos de almendra PEG-20 (Crovul A40, Croda), trioleato PEG-25 (TAGAT TO, Goldschmidt), aceite de almendra de palma PEG-40 (Crovul PK-70), glicéridos de maíz PEG-60 (Crovul M70, Croda), glicéridos de almendra PEG-60 (Crovul A70, Croda), triglicérido caprílico/cáprico PEG-4 (Labrafac() Hydro, Gattefosse), glicéridos caprílico/cáprico PEG-8 (Labrasol, Gattefosse), glicéridos caprílico/cáprico PEG-6 (SOFTIGEN767, Huls), glicérido de lauroil macrogol-32 (GELUCIRE 44/14, Gattefosse), glicérido de estearoil macrogol-32 (GELUCIRE 50/13, Gattefosse), mono, di, tri, tetraésteres de aceites vegetales y sorbitol (SorbitoGlyceride, Gattefosse), pentaeritritil tetraisoestearato (Crodamol PTIS, Croda), pentaeritritil diestearato (Albunol DS, Taiwan Surf.), pentaeritritil tetraoleato (Liponate PO-4, Lipo Chem.), pentaeritritil tetraestearato (Liponate PO-4, Lipo Chem.), pentaeritritil tetracaprilato tetracaprato (Liponate PE-810, Lipo Chem.), y pentaeritritil tetraoctanoato (Nilol Pentarate 408, NikLo). Incluidos también como aceites, están las vitaminas solubles en aceite, tales como la vitamina A, D, E, K, etc. Los derivados de estas vitaminas, tales como, tocoferil

PEG-1000 succinato (TPGS, disponible de Eastman), son también tensioactivos adecuados para su uso en las composiciones de la presente solicitud.

5 Se pueden usar también ácidos grasos poliglicerados como excipientes para las composiciones proporcionadas en el presente documento. Los ácidos grasos poliglicerados comercialmente disponibles incluyen: poligliceril-2 estearato (NikLol DGMS, Nikko), poligliceril-2 oleato (Nildol DGMO, Nildco), poligliceril-2 isoestearato (Nikkol DGMIS, Nikko), poligliceril-3 oleato (Caprol 3GO, ABITEC), poligliceril-4 oleato (Nildol Tetraglyn 1-O, NikLo), poligliceril 4 estearato (NikLol Tetraglyn 1-S, Niliko), poligliceril-6 oleato (Drewpol 6-1 O, Stepan), poligliceril-10 laurato (Nildcol Decaglyn 1-L, Nikko), poligliceril-10 oleato (NikLol Decaglyn 1-O, Nildo), poligliceril-10 oleato (Nildcol Decaglyn 1-L, Nikko), poligliceril-6 ricinoleato (Nikkol Hexaglyn PR-15, Nikko), poligliceril-10 linoleato (Nikkol Decaglyn 1-LN, Nikko), poligliceril-6 pentaoleato (Nikkol Hexaglyn 5-0, Nikko), poligliceril-3 dioleato (Cremophor G032, BASF), poligliceril-3 diestearato (Cremophor GS32, BASF), poligliceril-4 pentaoleato (Nikkol Tetraglyn 5-0, Nikko), poligliceril-6 dioleato (Caprol() 6G20, ABITEC), poligliceril-2 dioleato (Nikkol DGDO, Nikko), poligliceril-10 trioleato (Nikkol Decaglyn 3-0, Nikko), poligliceril-10 pentaoleato (Nikkol Decaglyn 5-0, Nikko), poligliceril-10 pentaoleato (Nikkol Decaglyn 7-0, Nikko), poligliceril-10 tetraoleato (Caprol IOG40, ABITEC), poligliceril-10 decaisoestearato (Nikkol Decaglyn 10-IS, Nikko), poligliceril-101 decaoleato (Drewpol 10-10 O, Stepan), poligliceril-10 mono, dioleato (Caprol PGE 860, ABITEC), y poligliceril poliricinoleato (Polymuls, Henkel). Determinadas composiciones de la solicitud pueden incluir uno o más de los ácidos grasos poliglicerados anteriores.

20 Además, se pueden usar ésteres de ácido graso de polietilenglicol como excipientes para las composiciones proporcionadas en el presente documento. Los ejemplos de ésteres de ácido graso de propilenglicol comercialmente disponibles incluyen: monocaprilato de propilenglicol (Capryol 90, Gattefosse), monolaurato de propilenglicol (Lauroglycol 90, Gattefosse), oleato de propilenglicol (Lutrol OP2000, BASF), miristato de propilenglicol (Mirpyl), monoestearato de propilenglicol (LIPO PGMS, Lipo Chem.), hidroxistearato de propilenglicol, ricinoleato de propilenglicol (PROPYMULS, Henkel), isoestearato de propilenglicol, monooleato de propilenglicol (Myverol P-06, Eastman), dicaprilato dicaprato de propilenglicol (Captex 200, ABITEC), dioctanoato de propilenglicol (Captex 800, ABITEC), caprilato caprato de propilenglicol (LABRAFAC PG, Gattefosse), dilaurato de propilenglicol, diestearato de propilenglicol (Kessco PODS, Stepan), dicaprilato de propilenglicol (Nikkol Sefsol 228, Nikko), y dicaprato de propilenglicol (Nikkol PDD, Nikko). Determinadas composiciones de la solicitud pueden incluir uno o más de los ésteres de ácido graso de propilenglicol anteriores.

35 Se pueden usar también mezclas de ésteres de ácido graso de propilenglicol como excipientes para las composiciones proporcionadas en el presente documento. Una de dichas mezclas está compuesta de los ésteres del ácido oleico de propilenglicol y glicerol (ARLACEL 186). Los ejemplos de estos tensioactivos incluye: oleico (ATMOS 300, ARLACEL 186, ICI), y esteárico (ATMOS 150). Determinadas composiciones de la solicitud pueden incluir uno o más de las mezclas de ésteres de propilenglicol y ésteres de glicerol anteriores.

40 Además, se pueden usar mono y diglicéridos como excipientes para las composiciones proporcionadas en el presente documento. Los ejemplos de mono y diglicéridos incluye: monopalmitoleína (C16:1) (Larodan), monoelaidina (C18:1) (Larodan), monocaproína (C6) (Larodan), monocaprilina (Larodan), monocaprina (Larodan), monolaurina (Larodan), monomiristato de glicerilo (C14) (Nilol MGM, Nikko), monooleato de glicerilo (C18:1) (PECEOL, Gattefosse), monooleato de glicerilo (Myverol, Eastman), monooleato/linoleato de glicerol (OLICINE, Gattefosse), monolinoleato de glicerol (Maiseine, Gattefosse), ricinoleato de glicerilo (Softigen 701, Huls), monolaurato de glicerilo (ALDO MLD, Lonza), monopalmitato de glicerol (Emalex GMS-P, Nihon), monoestearato de glicerol (Capmul GMS, ABITEC), mono y dioleato de glicerilo (Capmul GMO-K, ABITEC), glicerilo palmítico/esteárico (CUTINA MD-A, ESTAGEL-G18), acetato de glicerilo (Lamegin EE, Grunau GmbH), laurato de glicerilo (Imwitor 312, Huls), citrato /lactato/oleato/linoleato de glicerilo (Imwitor) 375, Huls), caprilato de glicerilo (Imwitor 308, Huls), caprilato/caprato de glicerilo (Capmul MCM, ABITEC), mono y diglicérido de ácido caprílico (Imwitor 988, Huls), glicéridos caprílico/cáprico (Imwitor 742, Huls), monoglicéridos mono y diacetilados (Myvacet 9-45, Eastman), monolaurato de glicerilo (ALDO MLD, Arelcel 129, ICI), ésteres de ácido láctico de mono y diglicéridos (LAMEGIN GLP, Henkel), monocaproína (C6) (Larodan), dicaprina (C10) (Larodan), dioctanoína (C8) (Larodan), dimiristina (C14) (Larodan), dipalmitina (C16) (Larodan), diestearina (Larodan), dilaurato de glicerilo (C12) (Cápsula GDL, ABITEC), dioleato de glicerilo (Capmul() GDO, ABITEC), ésteres de glicerol de ácidos grasos (GELUCIRE 39/01, Gattefosse), dipalmitoleína (C16:1) (Larodan), 1,2 y 1, 3-dioleína (C18:1) (Larodan), dielaidina (C18:1) (Larodan), y dilinoleína (C18:2) (Larodan). Determinadas composiciones de la solicitud pueden incluir uno o más de los mono y diglicéridos anteriores.

60 Se pueden usar también el esteroles y los derivados de esteroles como excipientes para las composiciones proporcionadas en el presente documento. Los ejemplos de esteroles y derivados de esteroles comercialmente disponibles incluyen: colesterol, sitoesteroles, lanosterol, éter de colesterol PEG-24 (Solulan C-24, Amerchol), colestanol PEG-30 (Phytosterol serie GENEROL, Henkel), fitosterol PEG-25 (Nilol BPSH 25, Nikko), soyasterol PEG-5 (Nikkol BPS-5, Nilo), soyasterol PEG-10 (NikLol BPS-10, Niliko), soyasterol PEG-20 (Nikkol BPS- 20, NikLo), y soyasterol PEG-30 (NikLol BPS-30, NikLo). Determinadas composiciones de la solicitud pueden incluir uno o más del esteroles y los derivados de esteroles anteriores.

65

Se pueden usar también ésteres de ácido graso de polietilenglicol sorbitán como excipientes para las composiciones proporcionadas en el presente documento. Los ejemplos de ésteres de ácido graso de polietilenglicol sorbitán comercialmente disponibles incluyen: Laurato de sorbitán PEG-10 (Liposorb L-10, Lipo Chem.), monolaurato de sorbitán PEG-20 (Tween 20, Atlas/ICI), monolaurato de sorbitán PEG-4 (Tween) 21, Atlas/ICI), monolaurato de sorbitán PEG-80 (Hodag PSML-80, Calgene), monolaurato de sorbitán PEG-6 (NikLol GL-1, NikLo), monopalmitato de sorbitán PEG- 20 (Tween 40, Atlas/ICI), monoestearato de sorbitán PEG-20 (Tween 60, Atlas/ICI), monoestearato de sorbitán PEG-4 (Tween (D 61, Atlas/ICI), monoestearato de sorbitán PEG- 8 (DACOL MS S. Condea), monoestearato de sorbitán PEG-6 (Nikkol TS106, Nilo), triestearato de sorbitán PEG-20 (Tween 65, Atlas/ICI), triestearato de sorbitán PEG-6 (NikLol OS-6, Nildco), tetraestearato de sorbitán PEG-60 (NikLol GS-460, Nikko), monooleato de sorbitán PEG-5 (Tweed 81, Atlas/ICI), monooleato de sorbitán PEG-6 (Nikkol TO 106, Nikko), monooleato de sorbitán PEG-20 (Tweedy 80, Atlas/ICI), oleato de sorbitán PEG-40 (Emalex ET S040, Nihon Emulsion), trioleato de sorbitán PEG-20 (Tweedy 85, Atlas/ICI), tetraoleato de sorbitán PEG-6 (Nikkol GO-4, Nikko), tetraoleato de sorbitán PEG-30 (Nikkol GO-430, Nikko), tetraoleato de sorbitán PEG-40 (Nikkol GO-440, Nikko), monoisoestearato de sorbitán PEG-20 (Tween 120, Atlas/ICI), hexaoleato de sorbitol PEG (Atlas G- 1086, ICI), polisorbato 80 (Tweed 80, Pharma), polisorbato 85 (Tweed 85, Pharma), polisorbato 20 (Tween 20, Pharma), polisorbato 40 (Tween 40, Pharma), polisorbato 60 (Tween 60, Pharma), y hexaestearato de sorbitol PEG-6 (Nikkol OS-6, Nikko). Las composiciones de la solicitud pueden incluir uno o más de los ésteres de ácido graso de polietilenglicol sorbitán anteriores.

Además, se pueden usar éteres de alquilo de polietilenglicol como excipientes para las composiciones descritas en el presente documento. Los ejemplos de éteres de alquilo de polietilenglicol comercialmente disponibles incluyen: PEG-2 oleil éter, oleth-2 (Brij 92/93, Atlas/ICI), PEG-3 oleil éter, oleth-3 (Volpo 3, Croda), PEG-5 oleil éter, oleth-5 (Volpo 5, Croda), PEG-10 oleil éter, oleth-10 (Volpo 10, Croda), PEG-20 oleil éter, oleth-20 (Volpo 20, Croda), PEG-4 lauril éter, laureth-4 (Brij 30, Atlas/ICI), PEG-9 lauril éter, PEG-23 lauril éter, laureth-23 (Brij 35, Atlas/ICI), PEG-2 cetil éter (Brij 52, ICI), PEG-10 cetil éter (Brij 56, ICI), PEG-20 cetil éter (Brij 58, ICI), PEG-2 estearil éter (Brij 72, ICI), PEG-10 estearil éter (Brij 76, ICI), PEG-20 estearil éter (Brij 78, ICI), y PEG-10 estearil éter (Brij 700, ICI). Las composiciones de la solicitud pueden incluir uno o más de los éteres de alquilo de polietilenglicol anteriores.

Se pueden usar también ésteres de azúcar como excipientes para las composiciones proporcionadas en el presente documento. Los ejemplos de ésteres de azúcar comercialmente disponibles incluyen: diestearato de sacarosa (SUCRO ESTER 7, Gattefosse), diestearato/monoestearato de sacarosa (SUCRO ESTER 11, Gattefosse), dipalmitato de sacarosa, monoestearato de sacarosa (Crodesta F-160, Croda), monopalmitato de sacarosa (SUCRO ESTER 15, Gattefosse), y monolaurato de sacarosa (monolaurato de sacarosa 1695, MitsubisbiKasei). Las composiciones de la solicitud pueden incluir uno o más de los ésteres de azúcar anteriores.

Se pueden usar alquilfenoles de polietilenglicol como excipientes para las composiciones descritas en el presente documento. Los ejemplos de alquilfenoles de polietilenglicol comercialmente disponibles incluyen: serie nonilfenol PEG-10-100 (Triton serie X, Rohm & Haas) y serie octilfenol éter PEG-15-100 (Triton serie N, Rohm & Haas). Las composiciones de la solicitud pueden incluir uno o más de los alquilfenoles de polietilenglicol anteriores.

Se pueden usar también copolímeros en bloque de polioxietileno-polioxipropileno como excipientes para las composiciones proporcionadas en el presente documento. Estos tensioactivos están disponibles con varios nombres comerciales, que incluyen uno o más de la serie Synperonic PE (ICI), serie Pluronic (BASF), Lutrol (BASF), Supronic, Monolan, Pluracare, y Plurodac. El término genérico para estos copolímeros es "poloxámero" (CAS 9003-11-6). Estos polímeros tienen la fórmula que se muestra a continuación: $\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_b(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a\text{H}$ donde "a" y "b" denotan el número de unidades de polioxietileno y polioxipropileno, respectivamente. Estos copolímeros están disponibles en pesos moleculares que varían de 1000 a 15000 daltons, y con relaciones de óxido de etileno/óxido de propileno entre 0,1 y 0,8 en peso. Las composiciones de la solicitud pueden incluir uno o más de los copolímeros en bloque de polioxietileno-polioxipropileno anteriores.

Polioxietilenos, tal como PEG 300, PEG 400, y PEG 600, Se pueden usar como excipientes para las composiciones proporcionadas en el presente documento.

Se pueden usar también ésteres de ácido graso de sorbitán como excipientes para las composiciones proporcionadas en el presente documento. Los ejemplos de ésteres de ácido graso de sorbitán comercialmente disponibles incluyen: monolaurato de sorbitán (Span-20, Atlas/ICI), monopalmitato de sorbitán (Span40, Atlas/ICI), monooleato de sorbitán (Span-80, Atlas/ICI), monoestearato de sorbitán (Span-60, Atlas/ICI), trioleato de sorbitán (Span-85, Atlas/ICI), sesquioleato de sorbitán (Arlacel-C, ICI), triestearato de sorbitán (Span-65, Atlas/ICI), monoisoestearato de sorbitán PEG-20 (Crill 6, Croda), y sesquiesterato de sorbitán (Nildcol SS-15, Nikko). Las composiciones de la solicitud pueden incluir uno o más de los ésteres de ácido graso de sorbitán anteriores.

Los ésteres de alcoholes inferiores (C_2 a C_4) y ácidos grasos son tensioactivos adecuados para su uso en la solicitud. Los ejemplos de estos tensioactivos incluyen: oleato de etilo (Crodamol HO, Croda), miristato de isopropilo (Crodamol IPM, Croda), palmitato de isopropilo (Crodamol IPM, Croda), linoleato de etilo (Nilol VF-E, Nikko), y linoleato de isopropilo (NikLol VF-IP, Nikko). Las composiciones de la solicitud pueden incluir uno o más de los ésteres de ácido graso de alcoholes inferiores anteriores.

Además, se pueden usar tensioactivos iónicos como excipientes para las composiciones proporcionadas en el presente documento. Los ejemplos de tensioactivos iónicos útiles incluyen: caproato de sodio, caprilato de sodio, caprato de sodio, laurato de sodio, miristato de sodio, miristolato de sodio, palmitato de sodio, palmitoleato de sodio, oleato de sodio, ricinoleato de sodio, linoleato de sodio, linolenato de sodio, estearato de sodio, laurilsulfato de sodio (dodecilo), tetradecil sulfato de sodio, lauroil sarcosinato de sodio, dioctil sulfosuccinato de sodio, colato de sodio, taurocolato de sodio, glicocolato de sodio, desoxicolato de sodio, taurodesoxicolato de sodio, glicodesoxicolato de sodio, ursodesoxicolato de sodio, quenodesoxicolato de sodio, tauroquenodesoxicolato de sodio, glicoquenodesoxicolato de sodio, colilsarcosinato de sodio, N-metil taurocolato de sodio, fosfátidos de yema de huevo, lecitina de soja hidrogenada, dimiristoil lecitina, lecitina, lecitina hidroxilada, lisofosfatidilcolina, cardioplipina, esfingomielina, fosfatidilcolina, fosfatidil etanolamina, ácido fosfatídico, fosfatidil glicerol, fosfatidil serina, dietanolamina, fosfolípidos, oleil éter fosfato de polioxietileno-10, productos de esterificación de alcoholes grasos o etoxilados de alcoholes grasos, con ácido o anhídrido fosfórico, éteres carboxilados (por oxidación del grupo OH terminal de, etoxilados de alcoholes grasos), monoglicéridos succinilados, estearil fumarato de sodio, hidrógeno succinato de estearoil propilenglicol, ésteres de ácido tartárico mono/diacetilado de mono y diglicéridos, ésteres de ácido cítrico de mono, diglicéridos, gliceril-lactoésteres de ácido graso, lactilatos de acilo, ésteres lactílicos de ácidos grasos, estearoil-2lactilato de sodio, estearoil lactilato de sodio, sales de alginato, alginato de propilenglicol, alquilsulfatos etoxilados, alquil benceno sulfonas, sulfonatos de alfaolefina, isetionatos de acilo, tauratos de acilo, éter sulfonatos de alquil glicerilo, octilsulfosuccinato de sodio, undecilenamido-MEA- sulfosuccinato de sodio, bromuro de hexadecil triamonio, bromuro de decil trimetil amonio, bromuro de cetil trimetil amonio, cloruro de dodecil amonio, sales de alquil bencil dimetil amonio, sales de diisobutil fenoxietoxidimetil bencilamonio, sales de alquilpiridinio, betainas (trialquilglicina), lauril betaína (n-lauril, N,N-dimetilglicina), y aminas etoxiladas (amina de coco polioxietileno-15). Por sencillez, los contraiones típicos se proporcionaron anteriormente. Un experto en la materia apreciará, sin embargo, que se puede usar cualquier contraión bioaceptable. Por ejemplo, aunque los ácidos grasos se muestran como sales de sodio, se pueden usar también otros contraiones catiónicos, tales como, por ejemplo, cationes de metales alcalinos o amonio. Las composiciones de la solicitud pueden incluir uno o más de los tensioactivos iónicos anteriores.

El término "potenciadores de la penetración" incluye, pero sin limitación, cloroformo, metil isobutil cetona, monoetanolamina, sulfóxido de tetradecilmetilo, N-(2-Hidroxiethyl) pirrolidona, dimetil acetamida, alcohol de tetrahidrofurfurilo, amidas del ácido clofíbrico, enzimas proteolíticas, hexamtilen lauramida, terpenos y sesquiterpenos, alfa-bisbolol, dlimoneno, y N, N-dietil-m-toluamida. Una persona experta en la materia apreciará que son también útiles determinados potenciadores de la penetración en la composición de la presente invención como excipientes.

35 Composiciones

En un aspecto de la solicitud, se proporciona una composición farmacéutica estable que comprende un agente antifúngico de tipo luliconazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables donde el agente antifúngico comprende más de un 5% en peso de la composición. En un aspecto, el agente antifúngico representa más de un 7% de la composición. En otro aspecto, el agente antifúngico representa más de un 10% de la composición. En otro aspecto más, el agente antifúngico representa entre un 5% y un 12,5% de la composición. En otro aspecto más, el agente antifúngico representa aproximadamente un 10% de la composición.

En otro aspecto, la composición es estable durante al menos 4 semanas.. En otro aspecto, la composición es estable durante al menos 4 semanas a una temperatura de aproximadamente 4°C,

En un aspecto, las composiciones descritas en el presente comprenden excipientes seleccionados entre el grupo que consiste en un alcohol, una cetona, un disolvente aprótico polar y un derivado de etilenglicol donde el excipiente está presente en la composición en una cantidad proporcionada en la Tabla A. Se entiende que las composiciones pueden incluir más de un excipiente seleccionado entre el grupo que consiste en un alcohol, una cetona, un disolvente aprótico polar y un derivado de etilenglicol, incluyendo más de un excipiente de la misma clase (por ejemplo, la composición comprende dos o más alcoholes diferentes, tales como alcohol bencílico y etanol). Se entiende también que dichas composiciones pueden comprender luliconazol en las cantidades descritas en el presente documento, incluyendo pero sin limitarse a entre aproximadamente cualquiera de 5 u 8 o 10 o 12 por ciento en peso a 15 por ciento en peso; de 5 por ciento en peso a cualquiera de 8 o 10 o 12 por ciento en peso; de 8 por ciento en peso a 12 por ciento en peso; de 9 por ciento en peso a 11 por ciento en peso; aproximadamente cualquiera de 5 u 8 o 10 o 12 o 15 por ciento en peso; al menos cualquiera de 5 u 8 o 10 o 12 o 15 por ciento en peso. Tabla A. Porcentaje en peso ilustrativo de determinados componentes (excipientes) para uso en las formulaciones de luliconazol

Componente de la formulación	Porcentaje en peso del componente en la formulación
un alcohol (etanol)	De 30 a 70; de 35 a 65; de 30 o 40 a 60; de 40 a 50; de 35 o 45 a 55; cualquiera de 20 o 25 o 30 o 35 o 40 o 45 o 50 o 55 o 60 o 65 o 70 por ciento en peso o más; y al menos cualquiera de 20 o 25 o 30 o 35 o 40 o 45 o 50 o 55 o 60 o 65 o 70 por ciento en peso.

Componente de la formulación	Porcentaje en peso del componente en la formulación
un alcohol (alcohol bencílico)	De 0,01 a cualquiera de 2 o 4 o 6; aproximadamente cualquiera de 1 o 2 o 3 o 4 o 5; al menos cualquiera de 1 o 2 o 3 o 4 o 5 o 6; al menos 0,01 pero no más de 6 o 5 o 4 o 3 o 2 por ciento en peso.
una cetona (acetona)	De 5 a 15 o 25; de 8 a 15; de 10 a 15 o 25; de 11 a 13; aproximadamente cualquiera de 8 o 10 o 12 o 15 o 20; al menos cualquiera de 5 u 8 o 10 o 12 o 20 o 25 por ciento en peso;
un disolvente aprótico polar (carbonato de propileno)	De 3 a 8 o 10; de 4 a 6; cualquiera de 3 o 5 o 8 o 10 o 12; al menos cualquiera de 1 o 3 o 5 u 8 o 10 o 12 por ciento en peso;
un derivado de etilenglicol. (un éter monosustituido de dietilenglicol de la fórmula HOCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OR donde R es un grupo alquilo que tiene 1-6 átomos de carbono (por ejemplo, etilo))	De 15 a 35; entre 20 o 30; de 20 a 25; aproximadamente cualquiera de 20 o 25 o 30 o; al menos cualquiera de 15 o 20 o 25 o 30 por ciento en peso.

Se entiende que los componentes de una composición de luliconazol pueden estar presentes en cantidades que dan como resultado una o más propiedades ventajosas tal como se describe en el presente documento. En una variación, las cantidades son como se describe en la Tabla A. de esta manera, la composición farmacéutica descrita puede comprender los componentes de la formulación en un porcentaje en peso detallado en el presente documento, el mismo que si cada uno y cada combinación de componentes y porcentaje en peso se relacionan de forma específica e individual.

En un aspecto, las composiciones proporcionadas en el presente comprenden cada uno de los excipientes seleccionados entre el grupo que consiste en un alcohol, una cetona, un disolvente aprótico polar y un derivado de etilenglicol. Se entiende que cuando cada uno de los excipientes seleccionados entre el grupo que consiste en un alcohol, una cetona, un disolvente aprótico polar y un derivado de etilenglicol son componentes de una composición de luliconazol, dichos componentes pueden estar presentes en cantidades que dan como resultado una o más propiedades ventajosas tal como se describe en el presente documento. En una variación, las cantidades son como se describe en la Tabla A. de esta manera, las composiciones farmacéuticas pueden comprender un alcohol, una cetona, un disolvente aprótico polar y un derivado de etilenglicol en un porcentaje en peso detallado en el presente documento, el mismo que si cada uno y cada combinación de componentes y porcentaje en peso se relacionan de forma específica e individual. Por ejemplo, en una composición de luliconazol que comprende cada uno de un alcohol, una cetona, un disolvente aprótico polar y un derivado de etilenglicol, en un aspecto, luliconazol está presente en la composición en aproximadamente 10 por ciento en peso y el alcohol, la cetona, el disolvente aprótico polar y el derivado de etilenglicol están presentes en una cantidad proporcionada en la Tabla A. En un aspecto, se proporciona una composición donde la composición comprende cualquiera de 5 u 8 o 10 o 12 por ciento en peso a aproximadamente 15 por ciento en peso de luliconazol y dos o más alcoholes (etanol y alcohol bencílico) en una cantidad descrita en la Tabla A. En una variación concreta, se proporciona etanol en una cantidad especificada en la primera fila de la Tabla A y se proporciona alcohol bencílico en una cantidad especificada en la segunda fila de la Tabla A. En un aspecto, se proporciona una composición donde la composición comprende entre cualquiera de 5 u 8 o 10 o 12 por ciento en peso a 15 por ciento en peso de luliconazol; y, en una cantidad descrita en la Tabla A, cada uno de un alcohol, una cetona, un disolvente aprótico polar y un derivado de etilenglicol. En una variación particular, el alcohol es etanol y alcohol bencílico; la cetona es acetona; el disolvente aprótico polar es carbonato de propileno y el derivado de etilenglicol es un éter monosustituido de dietilenglicol de la fórmula HOCH₂CH₂OCH₂CH₂OR, donde R es un grupo alquilo que tiene 1-6 átomos de carbono (por ejemplo, etilo). En una variación más particular, el alcohol es etanol y alcohol bencílico; la cetona es acetona; el disolvente aprótico polar es carbonato de propileno y el derivado de etilenglicol es un éter monosustituido de dietilenglicol de la fórmula HOCH₂CH₂OCH₂CH₂OR, donde R es etilo.

Las composiciones de luliconazol comprenden un agente formador de película, tal como un copolímero de anhídrido maleico/metil vinil éter que se describe en el presente documento. En un aspecto, el agente formador de película está presente de 0,01 porcentaje en peso a cualquiera de 1 o 2 o 4 por ciento en peso o de 1 a 3 por ciento en peso o de aproximadamente cualquiera de 0,5 o 1 o 2 o 3 por ciento en peso o al menos cualquiera de 0,01 o 0,5 o 1 o 2 o 3.

En una realización, el luliconazol es sustancialmente anhidro.

En otra realización, las composiciones de luliconazol, en un aspecto, proporcionan una disolución transparente sin evidencia de formación de cristales tras la inspección visual después de 6 meses de almacenamiento a cualquiera de 5 °C, 25 °C y 40 °C.

En otra realización, las composiciones de luliconazol, en un aspecto, contienen al menos un 95% de la cantidad máxima teórica de luliconazol después de 6 meses de almacenamiento a cualquiera de 5 °C, 25 °C y 40 °C.

En otra realización, las composiciones de luliconazol, en un aspecto, proporcionan una disolución trasparente sin evidencia de formación de cristales tras la inspección visual después de 6 meses de almacenamiento a cualquiera de 5 °C, 25 °C y 40 °C y contienen al menos aproximadamente un 95% de la cantidad máxima teórica de luliconazol después de 6 meses de almacenamiento a cualquiera de 5 °C, 25 °C y 40 °C.

5 En otra realización, las composiciones presentan también eficacia frente a infecciones fúngicas, tales como onicomicosis. En un aspecto, la composición proporcionada en el presente documento erradica al menos un 80% de una infección fúngica de la uña después de 14 días de tratamiento, tal como se ha medido por la recuperación de
10 menos del 20% de la cantidad teórica del ATP recuperable del hongo. Preferentemente, dichas composiciones dan como resultado elevadas (por ejemplo, tasas de curación micológica y curación clínica (por ejemplo, mayores de cualquiera de 80% u 85% o 90% o 95% o 98% como de 100%).

En otra realización, la composición de luliconazol presenta penetración a través de una uña, tal como una uña de un
15 dedo del pie.

En otro aspecto, el etanol representa entre un 35% y un 60% de la composición. En otro aspecto, el etanol
representa entre un 40% y un 48% de la composición. En otro aspecto, el alcohol bencílico representa entre un 0,5%
o 1% a 6% en peso de la composición.

20 En otro aspecto, la acetona representa entre un 5% y un 15% de la composición. En otro aspecto, la acetona
representa entre un 10% y un 14% de la composición.

En otro aspecto, el carbonato de propileno representa entre un 5% y un 15% de la composición. En otro aspecto, el
25 carbonato de propileno representa entre un 3% y un 7% de la composición.

En otro aspecto, el derivado de etilenglicol es dietilenglicol monoetil éter (tal como Transcutol™ P). En otro aspecto,
el dietilenglicol monoetil éter (tal como Transcutol™ P) representa entre 5% y 30% en peso de la composición. En
otro aspecto, el dietilenglicol monoetil éter (tal como Transcutol™ P) representa entre 23% y 27% en peso de la
30 composición.

En otro aspecto, las composiciones proporcionadas en el presente documento comprenden aproximadamente un
10% del agente antifúngico, aproximadamente un 2% de alcohol bencílico, aproximadamente un 12% de acetona y
aproximadamente un 25% de dietilenglicol monoetil éter (tal como Transcutol™ P). En otro aspecto, las
35 composiciones proporcionadas en el presente documento comprenden aproximadamente un 12,5% de principio
activo, aproximadamente un 4% de alcohol bencílico, aproximadamente un 12% de acetona y aproximadamente un
25% de dietilenglicol monoetil éter (tal como Transcutol™ P).

El agente antifúngico es luliconazol. En otro aspecto, luliconazol representa aproximadamente un 10% de la
40 composición.

En otro aspecto, las composiciones de la presente solicitud comprenden además al menos un excipiente o
alternativamente al menos dos excipientes seleccionados entre el grupo que consiste en un alfa-hidroxiácido, un
diéster de un ácido dibásico, y un agente tensioactivo.

45 Las composiciones proporcionadas en el presente documento comprenden además un agente formador de película.
En otro aspecto, el agente formador de película es metilvinil éter-anhídrido maleico (Gantrez).

En otro aspecto, las composiciones proporcionadas en el presente documento son geles o cremas adecuadas para
la administración tópica.

50 Se describen a continuación determinados excipientes útiles en las composiciones de la presente solicitud.

Alcoholes

55 Un alcohol útil como excipiente en las composiciones de la presente solicitud es alcohol etílico, seleccionado entre el
grupo que consiste en alcohol etílico deshidratado, alcohol etílico desnaturalizado, alcohol etílico diluido (disolución
acuosa al 50%), SO alcohol 3a, SO alcohol 40, SO alcohol 40-2, SO alcohol 40b. Tal como se usa en el presente
documento, SO se refiere especialmente a alcohol desnaturalizado.

60 En otro aspecto, el alcohol es alcohol bencílico. En otro aspecto, el alcohol es alcohol 2,4-dichlorobencílico.

En determinados aspectos, el contenido de alcoholes en la composición de la presente solicitud es de 5 a 80%, 10 a
70%, 20 a 60%, 30 a 50%, 35 a 55 %, o aproximadamente un 50%, en masa, con respecto a la cantidad total de la
composición farmacéutica.

65

Derivados de etilenglicol

En un aspecto, el derivado de etilenglicol es un diol o un derivado de diol seleccionado entre el grupo que consiste en butilenglicol, dipropilenglicol, etilenglicol, hexilenglicol, y propilenglicol. En otro aspecto, el derivado de etilenglicol es un derivado de diol seleccionado entre el grupo que consiste en monometil éter de dietilenglicol y dietilenglicol monoetil éter (tal como Transcutol™), etil hexanodiol, monolaurato de propilenglicol, monoestearato de propilenglicol, palmitoestearato de propilenglicol y ricinoleato de propilenglicol.

En una realización, la formulación comprende un éter monosustituido de dietilenglicol, de la fórmula $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OR}$, donde R se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo alquilo lineal que tiene 1-6 átomos de carbono. En otra realización, R es un grupo alquilo lineal que tiene de 2 a 3 átomos de carbono. En otra realización, R es etilo, que corresponde a un reactivo de etoxi diglicol (conocido también como dietilenglicol monoetil éter y 2-(2-etoxietoxi)etanol), que se muestra a continuación.



2-(2-etoxietoxi)etanol)

En determinados aspectos, el contenido de derivados de etilenglicol en la composición farmacéutica de la presente solicitud es de 15 a 35%, 20 a 30%, o aproximadamente un 25%, en masa, con respecto a la cantidad total de la composición farmacéutica.

Cetonas

La cetona es acetona.

En determinados aspectos, el contenido de cetonas en la composición de la presente solicitud es de 1 a 40%, 5 a 35%, 10 a 30%, o aproximadamente un 15%, en masa, con respecto a la cantidad total de la composición farmacéutica.

Disolventes apróticos polares

El disolvente aprótico polar es carbonato de propileno.

En determinados aspectos, el contenido del disolvente polar en la composición farmacéutica de la presente solicitud es de 5 a 10%, en masa, con respecto a la cantidad total de la composición farmacéutica.

Ácidos alfa-hidroxicarboxílicos y sus sales

En otros aspectos adicionales, el ácido alfa-hidroxicarboxílico es un ácido alfa-hidroxicarboxílico que tiene de 2 a 25, de 5 a 20, de 10 a 15, y de 2 a 5 átomos de carbono. la estructura de alquileo de dichos ácidos se puede sustituir adecuadamente. Los sustituyentes adecuados incluyen, sin limitación, alcoxi, amino, halo, grupos hidroxilo y fenoxi. En otro aspecto, el ácido alfa-hidroxicarboxílico se selecciona entre ácido láctico, ácido glicólico y ácido málico. Las sales de los ácidos alfa-hidroxicarboxílicos incluyen, sin limitación, sal de sodio y sal de potasio; sales de metales alcalinotérreos, tales como sal de calcio y sal de magnesio; sales de amina, tales como sales de amonio, sale de trietilamina, y sal de trietanol amina; y sales de aminoácidos básicos, tales como sal de arginina y sal de lisina.

En determinados aspectos, el contenido de ácidos alfa-hidroxicarboxílicos en la composición farmacéutica de la presente solicitud es de 0,1 a 20% en masa, o 1 a 10% en masa, con respecto a la cantidad total de la composición farmacéutica.

En otros aspectos adicionales, la relación en masa de ácido alfa-hidroxicarboxílico o su sal a luniconazol o agente antifúngico de tipo luniconazol es de 0,1 a 10, 0,5 a 5, o 0,8 a 2.

Diésteres de ácidos dibásicos

En determinados aspectos, los diésteres de ácidos dibásicos comprenden, como parte del resto éster, alcoholes que tienen de 1 a 25, de 5 a 20, de 10 a 15, y de 1 a 4 átomos de carbono. En otros aspectos adicionales, el alcohol útil como parte del diéster de un ácido dibásico se selecciona entre el grupo que consiste en alcohol metílico, alcohol etílico, alcohol propílico, alcohol de isopropilo, alcohol butílico, alcohol isobutílico y alcohol terc-butílico. Cualquier poliol, tal como etilenglicol y propilenglicol se puede usar como el alcohol que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

En determinado aspecto, los ácidos dibásicos son aquellos que tienen de 1 a 25, de 5 a 20, de 10 a 15, y de 1 a 10 átomos de carbono. En otros aspectos adicionales, el ácido dibásico se selecciona entre el grupo que consiste en ácido adipico, ácido sebácico, ácido oxálico y ácido carbónico. En otro aspecto, un diéster del ácido dibásico se

selecciona entre el grupo que consiste en adipato de dietilo, adipato de diisopropilo, sebacato de dietilo, y sebacato de diisopropilo.

5 En determinados aspectos, el contenido global de los diésteres de ácidos dibásicos utilizados en las composiciones de la invención es de 1 a 30% en masa o de 56 a 15% en masa, con respecto a la cantidad total de la composición farmacéutica.

10 Una persona experta en la materia, apreciará, tras esta descripción que los potenciadores de la penetración son útiles en las composiciones de la presente invención de acuerdo con la presente invención.

15 Los agentes formadores de espuma son también útiles en la práctica de la presente invención, incluyendo, por ejemplo, copolímeros de anhídrido maleico/metil vinil éter tales como copolímeros Gantrez comercializados por Internationals Specialty Products (Wayne, N.J.), así como ésteres de etilo, isopropilo, y butilo de estos copolímeros, y copolímeros de anhídrido maleico/butil vinil éter. Los polímeros de hidroxialquilcelulosa, tales como hidroxipropilcelulosa Kruce[®] comercializado por Hercules Incorporated (Wilmington, DE) se pueden usar también como agente formador de película.

Determinadas composiciones de la presente invención se tabulan a continuación.

20 Aunque los grados de los componentes se indican en algunas variaciones, se entiende que se pueden usar otros grados. Además, aunque Transcutol[™] P se cita en determinados casos, tales como las siguientes tablas, se entiende que se pueden utilizar las composiciones que comprenden dietilenglicol monoetil éter. Además, aunque Gantrez se cita en determinados casos, se entiende que se pueden usar composiciones que comprenden copolímero de butil éster de PVM/MA (tales como copolímero de butil éster de PVM/MA, alcohol isopropílico al 38-
25 52%, alcohol butílico a <10%). Además, se entiende que la referencia a Alcohol (200 Proof) incluye y propone etanol.

Tabla 1a

Ingredientes								% p/p	% p/p	% p/p
Etanol (200 Proof) USP								40-48	45-47	40-42
Alcohol bencílico, USP								1-6	1-3	3-6
carbonato de propileno NF								3-7	4-6	4-6
Acetona NF								10-14	11-13	11-13
Transcutol [™] P								23-27	24-26	24-26
Luliconazol								10-13	9-11	11-13

Tabla 2a

Ingredientes	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
Etanol (200 Proof) USP	40-48	40-48	40-48	45-47	45-47	45-47	40-42	40-42	40-42
Alcohol bencílico, USP	1-6	1-6	1-6	1-3	1-3	1-3	3-6	3-6	3-6
carbonato de propileno NF	3-7	3-7	3-7	4-6	4-6	4-6	4-6	4-6	4-6
Acetona NF	10-14	10-14	10-14	11-13	11-13	11-13	11-13	11-13	11-13
Transcutol [™] P	23-27	23-27	23-27	24-26	24-26	24-26	24-26	24-26	24-26
Luliconazol	10-13	10-13	10-13	9-11	9-11	9-11	11-13	11-13	11-13
ácidos alfa-hidroxicarboxílicos o sus sales	0,1-20	0,1-20	1-10	0,1-20	0,1-20	1-10	0,1-20	0,1-20	1-10
Diésteres de ácidos dibásicos	1-30	5-15	5-15	1-30	5-15	5-15	1-30	5-15	5-15

30

Tabla 9a

Ingredientes	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
Alcoholes diferentes de alcohol bencílico	40-48	40-48	40-48	45-47	45-47	45-47	40-42	-40-42	40-42
Alcohol bencílico, USP	1-6	1-6	1-6	1-3	1-3	1-3	3-6	3-6	3-6
Disolventes apróticos polares	3-7	3-7	3-7	4-6	4-6	4-6	4-6	4-6	4-6
Cetona	10-14	10-14	10-14	11-13	11-13	11-13	11-13	11-13	11-13
Derivado de etilenglicol	23-27	23-27	23-27	24-26	24-26	24-26	24-26	24-26	24-26
Luliconazol	10-13	10-13	10-13	9-11	9-11	9-11	11-13	11-13	11-13
ácidos alfa-hidroxicarboxílicos o sus sales	0,1-20	0,1-20	1-10	0,1-20	0,1-20	1-10	0,1-20	0,1-20	1-10
Diésteres de ácidos dibásicos	1-30	5-15	5-15	1-30	5-15	5-15	1-30	5-15	5-15

En otra realización de la solicitud, se proporcionan composiciones para su uso en un método para tratar o mejorar una enfermedad que comprende la administración tópica de una composición proporcionada en el presente documento. En un aspecto, la enfermedad es dermatomicosis o una onicomiasis. En otro aspecto, la enfermedad tratada se selecciona entre el grupo que consiste en Tinea corporis, Tinea cruris, Tinea pedis y Tinea unguium. En un aspecto, el individuo es un mamífero, tal como un ser humano. En un aspecto particular, el individuo es un ser humano y los métodos proporcionados se dirigen a tratar una uña humana.

5

10 Se proporcionan los siguientes ejemplos para ilustrar la invención.

PARTE EXPERIMENTAL

Se pueden emplear los siguientes procedimientos en la preparación de composiciones ilustrativas de la presente solicitud. Los materiales y reactivos de partida utilizados para preparar estos compuestos se pueden obtener de proveedores comerciales tales como Sigma Aldrich Chemical Company (Milwaukee, Wis.) y Bachem (Torrance, Calif.).

15

Ejemplos:

20

Ejemplo 1. Determinación de la solubilidad de luliconazol en diferentes disolventes adecuados para las formulaciones tópicas

Se llevó a cabo un estudio para determinar la solubilidad de luliconazol en diversos disolventes que se han relacionado en la base de datos de ingredientes inactivos (IIG) de la FDA como productos farmacéuticos autorizados para formulaciones tópicas.

25

Materiales y métodos:

Los disolventes seleccionados para el estudio junto con sus potencias máximas para el uso en un producto farmacéutico tópico, que se han relacionado en la base de datos IIG de la FDA, se proporcionan en la Tabla 1B. Se usó luliconazol (lote n° 08LLCZ28) que suministró Nichino Service Co. (Japón).

30

Tabla 1B: Disolventes utilizados en el estudio actual y sus potencias máximas en formulaciones tópicas

Disolventes	Fuentes	Potencia máxima relacionada en la base de datos IIG de la FDA para formulación tópica
Acetona, NF	n° de pieza DPT 150000	12.69% (disolución)
Etanol, USP (200 proof)	n° de pieza DPT 160475	91 % (disolución)

Disolventes	Fuentes	Potencia máxima relacionada en la base de datos IIG de la FDA para formulación tópica
Acetato de etilo,	Fisher Scientific, n° de pieza E195-1	31% (disolución)
Carbonato de propileno, NF	Huntsman, n° JSPCNFS1	5% (pomada)
Alcohol bencílico, USP	n° de pieza DPT 710400	50% (gel), 2% (disolución)
Transcutol™ P (dietilenglicol monoetil éter)	Gattefosse, lote n° 450647011	25% (gel),
Alcohol de isopropilo, USP	n° de pieza DPT 153230	51,5% (disolución)
Miristato de isopropilo, NF	n° de pieza DPT 153250	10% (gel), 35% (pomada)

Se prepararon dos formulaciones modelo para los estudios de solubilidad con luliconazol al 5%, que tenían la fuerza objetivo para la formulación inicial. Se proporcionan detalles de las formulaciones en las Tablas 2 y 3.

5

Tabla 2: Formulación modelo-1

Fórmula del modelo 802-1215A04 (luliconazol al 5,1%)

Ingredientes	% p/p
Disolución madre en etanol al 3% (200 proof) (802-1215A01)	50
Disolución madre en acetato de etilo al 6% (802-1215A02)	30
Disolución madre en acetona al 15% (802-1215A03)	12
Alcohol bencílico, USP	2
Transcutol™ P	6

Se prepararon disoluciones madre de luliconazol por separado en etanol (al 3%, p/p), acetato de etilo (al 6%, p/p) y en acetona (al 15%, p/p). Las tres disoluciones madre se mezclaron junto con alcohol bencílico y Transcutol™ P en las composiciones (% p/p) que se muestran en la Tabla 2 para obtener una disolución transparente de luliconazol al 5,1%.

10

Tabla 3: Formulación modelo-2

Fórmula del modelo 802-1215A04 (luliconazol al 5%)

Ingredientes	% p/p
luliconazol	5
Alcohol bencílico, USP	14
etanol, USP (200 proof)	50
carbonato de propileno, NF	5
Transcutol™ P	20
Acetona, NF	6

Se preparó la fórmula 802-1219A01 disolviendo completamente luliconazol en alcohol bencílico seguido por la adición de los disolventes que se muestran en la Tabla 3 y se mezclaron hasta uniformidad. Se obtuvo una disolución transparente uniforme de luliconazol al 5% que a continuación se almacenó en viales de vidrio de tapón roscado cerrados a temperatura ambiente (TA) y a 4 °C.

15

Preparación de la muestra para la solubilidad:

20

Usualmente, se pesó el luliconazol en un vial de vidrio de tapón roscado, se añadió el disolvente deseado y el vial se cerró fuertemente. Los viales que contenían la suspensión se sometieron a sonicación en un baño de ultrasonidos a 40 °C durante 20-30 segundos; los viales se sacaron del baño y se agitaron para mezclar los contenidos. Las etapas de sonicación y agitación se repitieron 3-4 veces más hasta que se disolvió el luliconazol. Basándose en los estudios piloto sobre solubilidad, se suspendió un 5-50% (p/p) en diferentes disolventes. Las observaciones visuales revelaron que luliconazol era completamente soluble en alcohol bencílico al <40% y en Transcutol™ P por tanto al

25

<15%, Se prepararon disoluciones saturadas de luliconazol en alcohol bencílico (al 50%) y en Transcutol™ P (al 20%). Las muestras se almacenaron a TA (21,5 °C, ±1,5) y a 4 °C en viales de vidrio de tapón roscados bien cerrados. La preparación de la muestra se llevó a cabo en una habitación oscura con luz amarilla y las muestras se protegieron de la luz durante el almacenamiento. Las disoluciones mostraron generalmente partículas en flotación de tipo polvo que pueden provenir del disolvente o del soluto.

Determinación de la solubilidad:

Se determinó la solubilidad después de 24 horas y de nuevo después de 3 días en las condiciones de almacenamiento respectivas (TA y 4 °C) utilizando un espectrofotómetro UV (Pharma Spec 1700; Shimadzu). Se retiraron muestras para la determinación cuantitativa de la solubilidad de la zona del sobrenadante de la suspensión (disolución) con una jeringuilla de 3 ml con un filtro de jeringa de 0,1 mm (tamaño del poro) (nilón, 13 mm) conectado. Se introdujo la cantidad de disolución deseada en un matraz aforado de 100 ml que se cerró fuertemente de manera inmediata con un tapón y se pesó con precisión para determinar el peso exacto de la disolución. Como el acetato de etilo es incompatible con el plástico en la jeringuilla y el alojamiento del filtro de la jeringa, la disolución de acetato de etilo se centrifugó a 4200 rpm durante 5 minutos y la disolución del sobrenadante se retiró para el análisis utilizando una pipeta Pasteur de vidrio.

Las muestras tomadas en los matraces aforados se diluyeron con metanol hasta la marca y se diluyeron además antes de analizarlas en el espectrofotómetro de UV. Se determinó una curva patrón de 5 puntos de luliconazol (al 20, 10, 6, 4 y 2 mg/ml) en metanol leyendo la absorbancia a 296 nm. Las muestras se leyeron también a 296 nm y se determinó la concentración de luliconazol a partir de la ecuación de la curva patrón. A continuación, la solubilidad del luliconazol en los disolventes respectivos y las formulaciones modelo se determinó como % p/p. Se consiguieron preparaciones de la muestra por triplicado (para el análisis espectrofotométrico) para cada uno de los ocho disolvente y para las dos formulaciones modelo (almacenadas ambas a TA y 4 °C durante 24 horas y 3 días).

Se calculó la solubilidad como % p/p a partir de los datos espectrofotométricos del UV leídos a 296 nm. La solubilidad calculada a 4 °C y TA después de 24 horas y 3 días de almacenamiento se muestra en la Tabla 4.

TABLA 4: La solubilidad (% p/p) del luliconazol en diversos disolventes y en dos formulaciones modelo se muestra a 4 °C y TA (21,5 °C, ±1,5) después de 24 horas y 3 días de almacenamiento. Los datos que se muestran a continuación son un promedio de preparaciones de muestras por triplicado (para el análisis cuantitativo) y los valores entre paréntesis son las desviaciones estándar que se muestran como las variaciones ± en los datos. Se muestra la concentración teórica de luliconazol en cada disolvente y en formulaciones modelo entre paréntesis en la primera columna

Los disolventes y fuerzas teóricas (% en p/p) de luliconazol y el n° de fórmula se muestra entre paréntesis	Solubilidad en % p/p a 4°C			Solubilidad en % p/p a TA		
	24 h	3 días	observaciones visuales a los 3 días a 4°C	24 h	3 días	observaciones visuales a los 3 días a TA
Acetona (18%; n° 853-38-14)	13,1 (±0,12)	12,49 (±0,16)	cristales en la parte inferior	17,67* (±0,22)	15,95 (±0,58)	cristales en la parte inferior
Etanol (3,5%; n° 853-38-15)	2,67 (±0,06)	2,3 (±0,02)	cristales en la parte inferior	3,51 (±0,02)	3,57 (±0,02)	disolución trasparente
Carbonato de propileno (10%; n° 853-38-11)	NA	5,30 (±0,66)	cristales en la parte inferior	8,98 (±0,4)	7,21* (±0,61)	cristales en la parte inferior
Acetato de etilo (6,5% n° 853-38-12)	6,14 (±0,59)	6,49 (±0,07)	disolución trasparente	6,58* (±0,03)	6,94 (±0,27)	disolución trasparente
Alcohol bencílico (40%; n° 853-38-13)	39,87 (±0,37)	39,18 (±0,26)	disolución trasparente	40,19 (±0,25)	39,91* (±1,37)	disolución trasparente
Alcohol bencílico (50%; disolución saturada; n° 802-24-01)	NA	NA	NA	NA	43,44 (±1,00)	cristales en la parte inferior
Transcutol™ P (15%; n° 853-38-17)	NA	14,78 (±0,06)	disolución trasparente	15,12 (±0,12)	14,89 (±0,33)	disolución trasparente
Transcutol™ P (20%; disolución saturada; 802-24-02)	NA	NA	NA	NA	16,29 (±0,11)	cristales en la parte inferior

Los disolventes y fuerzas teóricas (% en p/p) de luliconazol y el n° de fórmula se muestra entre paréntesis	Solubilidad en % p/p a 4°C			Solubilidad en % p/p a TA		
	24 h	3 días	observaciones visuales a los 3 días a 4°C	24 h	3 días	observaciones visuales a los 3 días a TA
Miristato de isopropilo (5%; n° 853-38-10)	NA	NA	NA	0,41 (±0,002)	NA	cristales en la parte inferior
Alcohol de isopropilo (5%; n° 853-38-09)	NA	NA	NA	1,2 (±0,02)	NA	cristales en la parte inferior
Fórmula modelo-1 (5,1%; n° 802-1215A04)+	NA	NA	NA	NA	5,13* (±0,05)	disolución trasparente
Fórmula modelo-2 (5,1%; n° 802-1219A01)	NA	5,02 (±0,01)	disolución trasparente	NA	5,21* (±0,07)	disolución trasparente

NA: No disponible; *: Preparaciones de muestras por duplicado promedio; ¶: 4 días a TA; +: 1 semana a TA.

Los datos de la Tabla 4 muestran que, a temperatura ambiente, el alcohol bencílico tiene una solubilidad máxima (43%, p/p) para el luliconazol seguido por acetona y Transcutol™ P (ambos aproximadamente a 16%). Carbonato de propileno, y acetato de etilo mostraron ambos una solubilidad aproximada del 7% mientras que etanol mostró una solubilidad aproximada del 3,5%. Alcohol isopropílico y miristato de isopropilo mostraron una solubilidad del 1,2% y del 0,4% respectivamente, resultó ser muy baja en comparación con la de otros disolventes. Ambas formulaciones modelo mostraron luliconazol a <5,1%, que era la concentración teórica así como la concentración objetivo en las fórmulas. La fórmula modelo n° 2 (802-1219A01) almacenada a 4 °C durante 3 días mostró también luliconazol al 5% y las observaciones visuales no mostraron cristalización sugiriendo que el luliconazol es soluble en la fórmula modelo (802-1219A01) a la fuerza objetivo (de 5%) a 4 °C.

Los datos demostró la Tabla 4 muestran que la concentración teórica del luliconazol se correspondía muy bien con las disoluciones que no mostraron cristalización visual sugiriendo que todo el luliconazol estaba en disolución y era estable. Sin embargo, como todos los análisis se llevaron a cabo mediante un espectrofotómetro de UV a 296 nm, cualquier producto de degradación del luliconazol que tiene también una absorción a 296 nm, podría no distinguirse del luliconazol. Por lo tanto, es posible que la compatibilidad del luliconazol con los disolventes deba analizarse mediante HPLC en disoluciones mantenidas a temperatura ambiente y a 40 o 60 °C. Sin embargo, un cuidadoso examen visual de las disoluciones de luliconazol en alcohol bencílico, Transcutol™ P, acetona (los tres disolventes tienen una elevada solubilidad para el luliconazol; >15%) tuvieron un color ligeramente amarillo sin embargo, después de 3 días de almacenamiento a temperatura ambiente el color no cambia desde su sombreado inicial.

Los disolventes utilizados en ambas formulaciones modelo (802-1215A04 y 802-1219A01) están autorizados para su uso en formulaciones tópicas por la FDA y las cantidades de los disolventes son menores que las de los límites de máxima potencia indicados en la base de datos IIG de la FDA.

Basándose en estos experimentos, luliconazol mostró una solubilidad del 40% (p/p) a 4 °C y a TA en alcohol bencílico. La disolución saturada de luliconazol en alcohol bencílico mostró luliconazol disuelto en un 43% a temperatura ambiente.

Acetona, Transcutol™ P, acetato de etilo, carbonato de propileno y etanol a temperatura ambiente mostraron aproximadamente un 16%, 15%, 7%, 7% y 3,5% de solubilidad (después de 3 días a TA) respectivamente. Sin embargo, a 4 °C/3 días, la acetona mostró una solubilidad del 12%, el etanol mostró una solubilidad del 2,3%, el carbonato de propileno mostró una solubilidad de aproximadamente un 5,3%, y el acetato de etilo mostró una solubilidad de aproximadamente un 6,5%.

Alcohol isopropílico y miristato de isopropilo mostraron una solubilidad aproximadamente del 1,2% y del 0,4% respectivamente a temperatura ambiente, que resultó ser muy baja en comparación con la de otros disolventes.

Ambas formulaciones modelo tienen una concentración teórica de luliconazol al 5%. Ambas no mostraron cristalización y luliconazol al 5% a TA, idéntica a la de la concentración teórica. La formulación modelo-2 (802-1219A01) almacenada a 4 °C durante tres días tampoco mostró cristalización y el luliconazol al 5%, correspondió a la concentración teórica.

A partir de los datos de solubilidad y considerando los riesgos de volatilidad y compatibilidad de los disolventes orgánicos, se ha sugerido que el luliconazol se disuelva en un disolvente no volátil tal como alcohol bencílico o Transcutol™ P antes de añadir el resto de disolventes orgánicos para completar la formulación.

Acetato de etilo tiene una compatibilidad limitada con determinados plásticos y elastómeros mientras que acetona es un disolvente muy volátil, con un punto de ebullición de 56 °C, por lo tanto, el uso de estos disolventes en formulaciones impone limitaciones y precaución. El uso de acetato de etilo puede tener problemas de compatibilidad (compatibilidad envase/cierre) y también determinadas limitaciones para la manipulación a gran escala. Como la acetona es muy volátil, la manipulación de una disolución madre de luliconazol en acetona a gran escala podría ser un desafío. De las dos formulaciones modelo, la fórmula del modelo-2 (802-1219A01) en la que el luliconazol se disuelve en alcohol bencílico, un disolvente no volátil con un punto de ebullición de 205 °C, antes de que se añadan y se mezclen otros disolventes, sería mucho más fácil de preparar en lotes a gran escala en comparación con la fórmula del modelo 1 (802-1215A04) que requiere preparar disoluciones madre de luliconazol en disolventes orgánicos que incluyen acetato de etilo y acetona.

En un ejemplo, se recomienda que luliconazol se disuelva en primer lugar en un disolvente no volátil adecuado tal como alcohol bencílico o Transcutol™ P (punto de ebullición 202 °C) antes de añadir el resto de disolventes orgánicos de tal manera que la fórmula sea adecuada para preparar lotes a gran escala.

Ejemplo 2. Preparación de formulaciones de luliconazol que incluyen formulaciones que contienen más de un 5% p/p de luliconazol.

Se prepararon varias formulaciones y se evaluaron tal como se detalla a continuación.

Tabla 5 - Formulaciones que no muestran cristalización cuando se almacenan en una nevera durante 4 semanas

Nº pieza	Ingredientes	% p/p	% p/p
160475	Etanol (200 Proof) USP	46,00	41,50
710400	Alcohol bencílico, USP	2,00	4,00
160539	carbonato de propileno NF	5,00	5,00
150000	Acetona NF	12,00	12,00
160216	Transcutol™ P	25,00	25,00
	luliconazol	10,00	12,5
Total		100	100

Tabla 6 – Formulaciones en disolución de luliconazol para la uña

		Lote 768-0107					
		B01	B02	B03	B04	B05	B06
Nº de pieza	Ingrediente	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
160475	Alcohol (200 Proof) USP	50,00	48,60	50,00	38,00	50,00	50,00
710400	Alcohol bencílico (USP)	14,00	2,00	14,00	2,00	14,00	14,00
160539	Carbonato de propileno NF	5,00		5,00		5,00	
	Acetato de etilo NF		28,20		27,00		
153230	Alcohol isopropílico USP				10,00	6,00	
153250	Miristato de isopropilo NF						5,00
150000	Acetona NF	6,00	10,20	6,00	12,00		6,00
160216	Transcutol™ P	20,00	6,00	20,00	6,00	20,00	20,00
	Luliconazol	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00

Total	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
--------------	--------	--------	--------	--------	--------	--------

Observaciones	Disolución transparente	Disolución transparente	Disolución transparente	Disolución transparente	Disolución transparente	Disolución transparente
Refrigerador (días)	NC (7)	NC (7)	NC (7)	NC (7)	NC (7)	NC (7)
Extracción en seco (horno a 25 C)	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Temp. ambiente	sin ppt	sin ppt	sin ppt	sin ppt	sin ppt	sin ppt

25 NC = sin cristales; NP = no realizado; ppt = precipitación, no ppt = sin precipitación

Tal como se usa en las tablas del presente documento, "extracción en seco" se refiere al procedimiento en el que, mediante el uso de una bandeja de pesar de aluminio, se añade 1 gramo de disolución de luliconazol y se coloca en una cámara a 25 C durante 1 hora, después de lo cual, las muestras se observaron para ver la formación y el crecimiento de cristales.

5

Tabla 7(1) - Formulaciones de disolución de luliconazol para uña

		Lote 768-0115			Lote 768-0116		
		B01	B02	B03	B01	B02	B03
N° pieza	Ingrediente	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
160475	Etanol (200 Proof) USP	49,00	46,00	41,50	46,00	41,50	39,00
710400	Alcohol bencílico USP	2,00	2,00	4,00	2,00	4,00	4,00
160539	carbonato de propileno NF	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
150000	Acetona NF	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00
160216	Transcutol™ P	25,00	25,00	25,00	25,00	25,00	25,00
	luliconazol	7,00	10,00	12,50	10,00	12,50	15,00
Total		100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
	Observaciones	Disolución transparente	Disolución transparente	Disolución transparente	Disolución transparente	Disolución transparente	El API no se disuelve completo
	Nevera (días)	NC (29)	NC (29)	crystal (29)	NC(28)	NC(28)	NP
	Secado (horno a 25 C)	NC	NC	NC	NC	NC	NP
	Temperatura ambiente	ppt	ppt	ppt	no ppt	no ppt	NP
NC = sin cristales; NP = No realizado; ppt = precipitación; no ppt = sin precipitación							

Tabla 7(2) - Formulaciones de disolución de luliconazol para uña

		Lote 768-0115			Lote 768-0116		
		B01	B02	B03	B01	B02	B03
N° pieza	Ingrediente	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
160475	Etanol (200 Proof) USP	49,00	46,00	43,5	46,00	41,50	39,00
710400	Alcohol bencílico USP	2,00	2,00	2,00	2,00	4,00	4,00
160539	carbonato de propileno NF	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
150000	Acetona NF	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00
160216	Transcutol™ P	25,00	25,00	25,00	25,00	25,00	ÜÄÜ

ES 2 468 540 T3

		Lote 768-0115			Lote 768-0116		
		B01	B02	B03	B01	B02	B03
N° pieza	Ingrediente	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
	luliconazol	7,00	10,00	12,50	10,00	12,50	15,00
Total		100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
	Observaciones	Disolución transparente	Disolución transparente	Disolución transparente	Disolución transparente	Disolución transparente	El API no se disuelve completo
	Nevera (días)	NC (29)	NC (29)	crystal (29)	NC(28)	NC(28)	NP
	Secado (horno a 25 C)	NC	NC	NC	NC	NC	NP
	Temperatura ambiente	no ppt	no ppt	no ppt	no ppt	no ppt	NP

NC = sin cristales; NP = No realizado; ppt = precipitación; no ppt = sin precipitación

Tabla 8 Formulaciones en disolución de luliconazol para la uña

		Lote 768-0126				
		B02	B03	B05	B06	B07
N° de pieza	Ingrediente	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
160475	Alcohol (200 Proof) USP	49,00	51,00	56,00	54,00	50,50
710400	Alcohol bencílico USP	4,00	2,00	2,00	4,00	2,00
160539	Carbonato de propileno NP	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
	Polivinilpirrolidona					0,50
150000	Acetona NF	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00
160216	Transcutol™ P	25,00	25,00	25,00	25,00	25,00
	Luliconazol	5,00	5,00			5,00
Total		100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Observaciones	Disolución trasparente	Disolución trasparente	Disolución trasparente	Disolución trasparente	Disolución trasparente
Refrigerador (días)	NC (18)	NP	NP	NP	NC(18)
Extracción en seco (horno a 25 C)	NC	NC	NC	NC	NC
Temperatura ambiente	no ppt	no ppt	no ppt	no ppt	no ppt

NC = Sin cristales, NP = No realizado; ppt = precipitación; no ppt = sin precipitación

5

Tabla 9(1) Formulaciones en disolución de luliconazol para la uña

		865-0130	865-0206		865-0210	
		B01	B01	B02	B01	B02
N° de pieza	Ingrediente	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
160475	Alcohol (200 Proof) USP	55,00	51,00	46,50	55,00	45,50
710400	Alcohol bencílico USP	2,00	2,00	4,00	2,00	4,00
160539	Carbonato de propileno NP	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
	Polivinilpirrolidona	0,50				
	Gantrez® ES-425 (50% de butil éster de PVM/MA, 45% de etanol, 5% de alcohol butílico)					
150000	Acetona NF	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00
160216	Transcutol™ P	25,00	20,00	20,00	20,00	20,00
	Luliconazol		10,00	12,50	5,00	5,00

Total	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
--------------	--------	--------	--------	--------	--------

Observaciones	Disolución transparente	Disolución transparente	Disolución transparente	Disolución transparente	Disolución transparente
Refrigerador (días)	NP	NC (7)	Cristales (7)	NC (3)	NC (3)
Extracción en seco (horno a 25 C)	NC	Cristales	Cristales	NC	Cristales
Temperatura ambiente	no ppt	no ppt	ppt	no ppt	no ppt
Ensayo de la uña				Sin sólidos	Ligero residuo cristalino

NC = Sin cristales, NP = No realizado; ppt = precipitación; no ppt = sin precipitación

- 5 Tal como se usa en las tablas "prueba de la uña" se refiere a un procedimiento en el que utilizando una pipeta de transferencia, se aplica una gota de disolución de luliconazol a una uña y se observa la capacidad de diseminación de la disolución. Tras 15 minutos, se evalúa la formación y el crecimiento de cristales sobre la uña tal como se ha detallado en el presente documento.

Tabla 9(2) Formulaciones en disolución de luliconazol para la uña

Nº de pieza	Ingrediente	865-0130	865-0206		865-0210	
		B01	B01	B02	B01	B02
		% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
160475	Alcohol (200 Proof) USP	55,00	51,00	46,50	55,00	45,50
710400	Alcohol bencílico USP	2,00	2,00	4,00	2,00	4,00
160539	Carbonato de propileno NP	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
	Polivinilpirrolidona	0,50				
	Gantrez® ES-425 (50% de butil éster de PVM/MA, 45% de etanol, 5% de alcohol butílico)					
150000	Acetona NF	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00
160216	Transcutol™ P	25,00	20,00	20,00	20,00	20,00
	Luliconazol		10,00	12,50	5,00	5,00
Total		100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Observaciones	Disolución transparente	Disolución transparente	Disolución transparente	Disolución transparente	Disolución transparente
Refrigerador (días)	NP	NC (7)	Cristales (7)	NC (3)	NC (3)
Extracción en seco (horno a 25 C)	NC	Cristales	Cristales	NC	Cristales
Temperatura ambiente	no ppt	no ppt	No ppt	no ppt	no ppt
Ensayo de la uña				Sin sólidos	Ligero residuo cristalino

NC = Sin cristales, NP = No realizado; ppt = precipitación; no ppt = sin precipitación

ES 2 468 540 T3

Tabla 10 Formulaciones en disolución de luliconazol para la uña

Nº de pieza	Ingrediente	865-0211	865-0212			
		B01 % p/p	B01 % p/p	B02 % p/p	B03 % p/p	B04 % p/p
160475	Alcohol (200 Proof) USP	58,00	52,00	50,00	50,00	45,00
710400	Alcohol bencílico USP	4,00		2,00	2,00	2,00
160539	Carbonato de propileno NP	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
	Gantrez® ES-425 (50% de butil éster de PVM/MA, 45% de etanol, 5% de alcohol butílico)	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
150000	Acetona NF	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00
160216	Transcutol™ P	20,00	25,00	25,00	25,00	25,00
	Luliconazol		5,00	5,00	5,00	5,00
Total		100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Observaciones	Disolución transparente	Disolución transparente	Disolución transparente	Disolución transparente	Disolución transparente
Refrigerador (días)	NP	NP	NP	NP	NC (1)
Extracción en seco (horno a 25 C)	NP	NP	NP	NP	NP
Temperatura ambiente	NP	NP	NP	NP	Nc

NC = Sin cristales, NP = No realizado; ppt = precipitación; no ppt = sin precipitación

Tabla 11 - Formulaciones de disolución de luliconazol para uña

Ingrediente	1	2
	% p/p	% p/p
Etanol (200 Proof) USP	45,00	40,50
Alcohol bencílico USP	2,00	4,00
carbonato de propileno NF	5,00	5,00
Gantrez® ES-425 (Butil éster de PVM/MA al 50%, Etanol al 45 %, Alcohol butílico al 5%)	1,00	1,00
Acetona NF	12,00	12,00
Dietilenglicol monoetil éter	25,00	25,00
Luliconazol	10,00	12,50
Total	100,00	100,00
Observaciones	Disolución transparente	Disolución transparente
Nevera (días)	NC	NC
Secado (horno a 25 C)	NP	NP
Temperatura ambiente	NP	NC

NC = sin cristales; NP = no realizado

Tabla 12 – Formulaciones en disolución de luliconazol para la uña

	1	2	3	4	5	6	7	8
Ingrediente	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
Alcohol (200 Proof) USP	48,50	50,00	50,00	48,60	50,00	38,00	50,00	50,00
Alcohol bencílico USP	2,00	14,00	14,00	2,00	14,00	2,00	14,00	14,00
Carbonato de propileno NF		5,00	5,00		5,00		5,00	
Acetato de etilo	28,20			28,20		27,00		
Alcohol isopropílico USP						10,00	6,00	
Miristato de isopropilo NF								5,00
Acetona NF	10,20	6,00	6,00	10,20	6,00	12,00		6,00
Transcutol™ P	6,00	20,00	20,00	6,00	20,00	6,00	20,00	20,00
Luliconazol	5,10	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00

Total	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
-------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------

Observaciones			Disolución transparente	Disolución transparente	Disolución transparente	Disolución transparente	Disolución transparente	Disolución transparente
Refrigerador (días)			NC (7)	NC (7)	NC (7)	NC (7)	NC (7)	NC (7)
Extracción en seco (horno a 25 C)			NC	NC	NC	NC	NC	NC
Temp. ambiente			NC	NC	NC	NC	NC	NC

NC = sin cristales; N/A = No realizado

Tabla 13 – Formulaciones en disolución de luliconazol para la uña

	15	16	17	18	19	20	21	22
Ingrediente	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
Alcohol (200 Proof) USP	49,00	51,00	56,00	54,00	50,50	55,50	51,00	46,50
Alcohol bencílico USP	4,00	2,00	2,00	4,00	2,00	2,00	2,00	4,00
Carbonato de propileno NF	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Polivinilpirrolidona					0,50	0,50		
Acetona NF	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00
Transcutol™ P	25,00	25,00	25,00	25,00	25,00	25,00	25,00	25,00
Luliconazol	5,00	5,00			5,00		10,00	12,50

Total	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
-------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------

Observaciones	Disolución transparente	Disolución transparente	Disolución transparente	Disolución transparente	Disolución transparente	Disolución transparente	Disolución transparente	Disolución transparente
Refrigerador (días)	NC (18)	N/A	N/A	N/A	NC (18)	N/A	NC (7)	Cristales (7)
Extracción en seco (horno a 25 C)	NC	NC	NC	NC	NC	NC	Cristales	Cristales
Temp. ambiente	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC

5 NC = sin cristales; N/A = No realizado

ES 2 468 540 T3

Tabla 14 - Formulaciones en disolución de luliconazol para uña.

	23	24	25	26	27
Ingrediente	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
Etanol (200 Proof) USP	55,00	45,50	58,00	45,00	40,50
Alcohol bencílico USP	2,00	4,00	4,00	2,00	4,00
carbonato de propileno NF	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Gantrez® ES-425 (Butil éster de PVM/MA al 50%, Etanol al 45 %, Alcohol butílico al 5%)	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Acetona NF	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00
Transcutol™ P	20,00	20,00	20,00	25,00	25,00
Luliconazol	5,00	12,50		10,00	12,50
Total	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Observaciones	Disolución transparente	Disolución transparente	Disolución transparente	Disolución transparente	Disolución transparente
Nevera (días)	NC (3)	NC (3)	N/A	NC	NC
Secado (horno a 25 C)	NC	Crystal	N/A	N/A	N/A
Temperatura ambiente	NC	NC	N/A	N/A	N/A
	Sin sólidos	Residuo cristalino ligero		Muestras de estabilidad - evaluadas durante 6 meses a 5C, 25 C y a 40 C.	

NC = sin cristales; N/A = No realizado

Tabla 15 - Formulaciones en disolución de luliconazol para uña

	28	29	30	31	32
Ingrediente	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
Etanol (200 Proof) USP	50,00	48,00	48,00	43,00	41,50
Alcohol bencílico USP	2,00	2,00	4,00	4,00	3,00
carbonato de propileno NF	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Gantrez® ES-425 (Butil éster de PVM/MA al 50%, Etanol al 45 %, Alcohol butílico al 5%)	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Acetona NF	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00
Transcutol™ P	25,00	25,00	25,00	25,00	25,00
Luliconazol	5,00	7,00	5,00	10,00	12,50
Total	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Observaciones	Disolución transparente	Disolución transparente	Disolución transparente	Disolución transparente	Disolución transparente
Nevera (días)	NC	NC	NC	NC	NC
Secado (horno a 25 C)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Temperatura ambiente	NC	NC	NC	NC	NC
Muestras de estabilidad - evaluadas durante 6 meses a 5C, 25 C y a 40 C.					
NC = sin cristales; N/A = No realizado					

Tabla 16 – Formulaciones en disolución de luliconazol para la uña

	33	34	35	36	37	38	39
Ingrediente	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
Alcohol (200 Proof) USP	52,00	50,00	50,00	45,00	45,50	45,00	40,50
Alcohol bencílico USP		2,00	2,00	2,00	4,00	2,00	2,00
Carbonato de propileno NF	5,00	5,00	5,00	5,00		5,00	5,00
Gantrez® ES-425 (50% de Butil éster de PVM/MA, 45% de etanol, 5% de alcohol butílico)	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Acetona NF	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00
Transcutol™ P	25,00	25,00	25,00	25,00	25,00	25,00	25,00
Luliconazol	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Total	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Observaciones	Disolución trasparente	Disolución trasparente	Disolución trasparente	Disolución trasparente	Disolución trasparente	Disolución trasparente	Disolución trasparente
Refrigerador (días)	N/A	N/A	N/A	NC (1)	N/A	N/A	N/A
Extracción en seco (horno a 25 C)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Temperatura ambiente	N/A	N/A	N/A	NC	N/A	NC	NC
						Estabilidad en viales de plástico durante 3 meses a 25 C y 40 C	

NC = sin cristales; N/A = No realizado

5

Tabla 17 - Formulaciones de disolución de luliconazol para uña.

	40	42	42	43	44	45
Ingrediente	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
Etanol (200 Proof) USP	40,50	45,00	40,50	40,50	40,50	40,50
Alcohol bencílico USP	4,00	2,00	4,00	4,00	4,00	4,00
carbonato de propileno NF	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
butil éster de copolímero de PVM/MA, alcohol isopropílico al 38-52%, < 10% de alcohol butílico (Gantrez® ES 435)	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Acetona NF	12,00	12,00	12,00	9,60	10,20	10,80
Transcutol™ P	25,00	25,00	25,00	25,00	25,00	25,00
Luliconazol	12,50	10,00	12,50	12,50	12,50	12,50

	40	42	42	43	44	45
Ingrediente	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
Total	100,00	100,00	100,00	97,60	98,20	98,80
Observaciones	Disolución transparente	Disolución transparente	Disolución transparente	Disolución transparente de acetona al 80%	Disolución transparente de acetona al 85%	Disolución transparente de acetona al 90%
Nevera (días)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Secado (horno a 25 C)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Temperatura ambiente	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

NC = sin cristales; N/A = Sin llevar a cabo

Tabla 18 Formulaciones en disolución de luliconazol para la uña

	46	47	48
Ingrediente	% p/p	% p/p	% p/p
Alcohol (200 Proof) USP	43,00	43,00	43,00
Alcohol bencílico USP	4,00		
Carbonato de propileno NF	5,00	5,00	5,00
Copolímero de Butil éster de PVM/MA, 38-52% de alcohol isopropílico, <10% de alcohol butílico (Gantrez® ES-435)	1,00	1,00	1,00
Acetona NF		7,02	12,00
Transcutol™ P	25,00	25,00	25,00
Luliconazol	10,00	10,00	10,00
Total	88,00	95,02	100,00

Observaciones	El API no se disuelve en la disolución	Cantidad de acetona necesaria para disolver el API	Disolución transparente
Refrigerador (días)	N/A	N/A	N/A
Extracción en seco (horno a 25 C)	N/A	N/A	N/A
Temperatura ambiente	N/A	N/A	N/A

NC = sin cristales, N/A = No realizado

5 **Ejemplo 3. Preparación de un lote de cGMP de 5 kg de una formulación de luliconazol con un 10 por ciento en peso**

Se añadió Gantrez® ES-435 (0,050 kg) a una caldera de fondo redondo con camisa de acero inoxidable de 10 l. El recipiente con Gantrez® ES-435 se enjuagó con etanol (200 Proof) USP (1,95 kg) para asegurar la transferencia completa. La disolución se mezcló utilizando un equipo de disolución neumático de 1,5 CV con una cuchilla normalizada de 4 pulgadas (10,16 cm) (disolvedor). Se añadieron Alcohol bencílico, USP (0,200 kg), carbonato de propileno, NF (0,250 kg) dietilenglicol monoetil éter, USP/NF (1,25 kg) , y la disolución se fijó hasta que fue uniforme. Se añadió acetona NF (0,63 kg), que incluía un 5% de excedente para cubrir las pérdidas de fabricación. La siguiente preparación se llevó a cabo con iluminación amarilla. Se añadió luliconazol (0,5 kg) a la mezcla del disolvente y se enjuagó el recipiente con alcohol (200 Proof) USP (0,2 kg) para asegurar una transferencia completa. El contenido total de alcohol fue de 2,15 kg. La disolución de luliconazol se mezcló hasta que todos los sólidos del luliconazol se disolvieron visualmente para proporcionar una disolución de incolora a amarillo pálido transparente, exenta de partículas con un olor etanólico característico. El lote se llevó a 4,97 kg con un rendimiento del 99,4%.

20 **Ejemplo 4. Estudio de irritación dérmica de una disolución de luliconazol con un 12,5 por ciento en peso en una aplicación tópica repetida**

Se usó la muestra de ensayo de la Tabla 19 como una formulación representativa para evaluar los potenciales efectos dérmicos de las composiciones de luliconazol que contienen concentraciones mayores de luliconazol. Se evaluaron los efectos dérmicos tras 28 días consecutivos de aplicación dérmica a piel intacta y lastimada en conejos.

Se evaluó también la reversibilidad, progresión, o aparición retrasada de cualquier irritación observada tras un periodo de observación de 2 semanas después de la dosis.

Tabla 19. Composición de la muestra de ensayo y placebo.

Componente de la muestra	Porcentaje en p/p de la cantidad de la muestra de ensayo	Porcentaje en p/p de la cantidad de la muestra de placebo
Luliconazol	12,5	0
Alcohol (200 proof)	40,5	53,0
Alcohol bencílico	4,0	4,0
Carbonato de propileno	5,0	5,0
Acetona	12,0	12,0
Gantrez® ES-435 (Butil éster de PVM/MA al 50%, Alcohol isopropílico al 38-52%, alcohol butílico a <10%)	1,0	1,0
Dietilenglicol monoetil éter, NF (Transcutol P)	25,0	25,0
Total	100	100

5 Un grupo de tratamiento de siete conejos albinos New Zealand White Hra:(NZW) SPF recibió el placebo y la muestra de ensayo diariamente durante 28 en sitios de prueba intactos y lastimados en cada animal a un volumen de 0,1 ml/sitio. Un sitio intacto y lastimado adicional en cada animal sirvió como control sin tratar. Después de 28 días de tratamiento, se mantuvieron tres animales durante un periodo de recuperación de 14 días.

10 Un total de ocho conejos albinos New Zealand White Hra:(NZW) SPF machos sin tratamiento experimental previo, de aproximadamente 5 meses de edad a su llegada, se recibieron de Covance Research Products, Inc., Kalamazoo, Michigan. Durante los 7 días del periodo de aclimatación, se observó a los animales diariamente con respecto a la salud general y a los signos de enfermedad. Se llevó a cabo un examen clínico detallado en todos los animales antes de la aleatorización. Los animales considerados adecuados para el estudio se pesaron. Utilizando un procedimiento de aleatorización sencillo, siete animales machos (que pesaban de 2,56 a 3,39 kg en la aleatorización) se asignaron al grupo de tratamiento identificado en la Tabla 20.

Tabla 20. Grupos de tratamiento

Número del grupo	Volumen de la dosis (ml/sitio)	Nivel de dosis (mg/sitio/día)	Número de animales macho
1	0,1	0/12,5 ^a	7 ^b

^aTodos los animales recibieron niveles de dosis de 0 y 12,5 mg/sitio/día en sitios lastimados e intactos por separado. Un sitio lastimado e intacto adicional se trató de otra forma.

^bDespués de 28 días de tratamiento, se mantuvieron tres animales durante un periodo de recuperación de 14 días.

20 Los animales se alojaron individualmente en jaulas de acero inoxidable colgadas con suelo de listones. Se proporcionó iluminación amarilla durante aproximadamente 12 horas por día. Los animales se sometieron a ayuno el día de la llegada, y se les ofreció Lab Diet® Certified Rabbit Diet n° 5322, PMI Nutrition International, Inc., en incrementos de 25 g durante 7 días hasta que la alimentación fue aproximadamente de 125 g/animal/día posteriormente. El agua corriente estuvo disponible *ad libitum* mediante un sistema de distribución de agua automático. Se observaron todos los animales para establecer la morbilidad, mortalidad, lesión, y la disponibilidad de alimento y agua dos veces al día a lo largo de la duración del estudio. Se midieron los pesos corporales y se registraron en el día de la llegada, antes de la aleatorización, y semanalmente durante el tratamiento y los periodos de recuperación. No hubo efecto sobre los pesos corporales. Los animales mantuvieron o ganaron peso durante el estudio.

35 El placebo y las muestras de ensayo se administraron a todos los animales diariamente durante 28 días mediante aplicación dérmica a un volumen de dosis de 0,1 ml/sitio. En el Día 1 y según necesidad durante el estudio, se eliminó el pelo de los sitios de ensayo de cada animal mediante pinzado a corta distancia. Se erosionaron tres sitios en el lado izquierdo de cada animal en el Día 1 y se volvieron a erosionar semanalmente durante los periodos de tratamiento y recuperación. Los tres sitios del lado derecho de cada animal permanecieron intactos. Cada uno del placebo y las muestras de ensayo se aplicaron a un sitio erosionado y a un sitio intacto de cada animal. Los sitios erosionados e intactos restantes sirvieron como control no tratado y se afeitaron, se erosionaron (según fue

adecuado), y se marcaron de la misma manera que los otros sitios de ensayo. Cada uno de los sitios de ensayo (en las esquinas) se identificó con un marcador negro indeleble para facilitar la recogida en la necropsia. Todos los animales sobrevivieron hasta su necropsia prevista.

- 5 Las muestras de ensayo y el placebo se aplicaron a un área pequeña (1 pulgada cuadrada, aproximadamente 6 cm²) de piel. La dosis se administró en partes para evitar la caída escalonada en los sitios de la dosis. El Día 1, los animales permanecieron fuera de sus jaulas y se observaron hasta que se evaporó la dosis y se llevó a cabo un lavado dérmico en cada sitio a aproximadamente 4 horas después de la dosis utilizando agua un poco tibia y WypAll®. Comenzando en el Día 2, se aplicaron collares cervicales durante aproximadamente 2 horas después de la dosis. Un lavado dérmico no se llevó a cabo a no ser que se observara un artículo de ensayo residual.

Puntuación de la irritación dérmica

- 15 Se evaluaron el control no tratado, el placebo del control, y los sitios tratados en cada animal para determinar el eritema y el edema a aproximadamente 6 horas después de la dosis (2 horas después del lavado) en el Día 1, diariamente a aproximadamente 2 horas después de la dosis desde las semanas 2 a 7, semanalmente a aproximadamente 2 horas después de la dosis desde las semanas 2 a 4, y semanalmente durante el periodo de recuperación. Se usó la escala de puntuación de la Tabla 21 que se basa en la escala de Draize para la puntuación de la irritación de la piel. Draize J.H. y col., Methods for the Study of Irritation and Toxicity of Substances Applied Topically to the Skin and Mucous Membranes, J. Pharmacol. Exp. Ther. 1944; 82:377-390.

Tabla 21. Escala de puntuación para el eritema, formación de escara y edema.

Formación de eritema y escara	Formación de edema
0 Sin eritema 1 Eritema muy ligero (apenas perceptible) 2 Eritema bien definido	0 Sin edema 1 Edema muy ligero (apenas perceptible) 2 Edema ligero (bordes del área bien definidos)
3 Eritema moderado a grave 4 eritema grave (rojo oscuro) a formación de escara ligera (lesiones en profundidad)	por aumento inequívoco) 3 Edema moderado (aumentado aproximadamente 1 mm) 4 Edema grave (aumentado más de 1 mm y extendiéndose más allá del área de exposición)

- 25 Los resultados de la puntuación para la formación de eritema y escara durante los Días 1-28 se muestran en la Figura 1A y 1B. Los resultados de la puntuación para la formación de edema durante los días 1-28 se muestran en la Figura 2A y 2B. Los resultados de la puntuación para la formación de eritema y escara y edema durante los días 35 y 42 se muestran en la Figura 3A, 3B, 3C y 3D.

- 30 En los sitios de dosis del placebo del control intacto y lastimado, se notificó un eritema muy ligero en todos los animales a lo largo del periodo de dosificación. Se notificó un eritema bien definido en el sitio de la dosis erosionado en un animal en los días 5 a 7 y esporádicamente en dos animales durante el periodo de dosificación en el sitio de la dosis intacto en un animal en los días 5 a 7. Estas observaciones se resolvieron durante la primera semana del periodo de recuperación. Se notificó un eritema muy ligero en un animal en los días 5 y 6 en el sitio de la dosis del placebo lastimado. En los sitios de dosis del artículo de ensayo intacto y lastimado, se notificó un eritema muy ligero en todos los animales a lo largo del periodo de dosificación. Se notificó un eritema bien definido en el sitio de la dosis lastimado en hasta 4 animales entre los días 5 y la semana 2 (día 14) y en el sitio de la dosis intacto en un animal en el día 5. Se notificó además un eritema muy ligero en un animal en los sitios de dosis intacto y lastimado durante la primera semana del periodo de recuperación. Se notificó un edema muy ligero en un animal en el día 5 en el sitio de la dosis del artículo de ensayo lastimado. No se notificó eritema o edema en los sitios de dosis del control no tratados intacto y lastimado durante el estudio.

Evaluaciones del estudio postmortem

- 45 Los exámenes de las necropsias limitadas se llevaron a cabo con los procedimientos homologados por un patólogo veterinario en todos los animales a los que se sometió a eutanasia en la necropsia terminal (Día 29) o de recuperación (Día 43). Los animales se sometieron a eutanasia mediante administración intravenosa de pentobarbital de sodio en la vena de la oreja seguido por la exsanguinación de los vasos femorales. Se examinaron los animales cuidadosamente para determinar anomalías externas incluyendo las masas. La piel (los cuatro sitios de la dosis y los dos sitios no tratados) se recogieron y preservaron en formalina tamponada neutra para el posible examen futuro histológico. No hubo observaciones macroscópicas en el control no tratado lastimado o intacto, el placebo del control, o en los sitios de dosis del artículo de ensayo.

En las condiciones de este estudio, donde los conejos se dosificaron una vez al día con el placebo y la muestra de ensayo, luliconazol (disolución a 12,5 por ciento en peso) durante 28 días mediante administración dérmica, no hubo irritación acumulativa entre cualquiera del placebo o la muestra de ensayo. Se consideró que las muestras de ensayo y de placebo eran irritantes suaves y la muestra de ensayo no fue más irritante que el placebo.

5

Ejemplo 5. Ensayo de estabilidad química del luliconazol

Se puede evaluar la estabilidad química del luliconazol en una composición mediante la presencia de luliconazol y/o la presencia y/o ausencia de la forma Z y la forma SE del luliconazol. Los métodos ilustrativos para la detección incluyen los presentados en las subsecciones A-C siguientes.

10

A. Ensayo para luliconazol y la forma Z de luliconazol

El procedimiento analítico para determinar luliconazol y la forma Z de luliconazol fue un método de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) en fase inversa isocrático utilizando un detector PDA con una matriz de fotodiodos. El método de HPLC utilizado fue una Columna Inertsil ODS-2 de 5 mm, 4,6 x 150 mm, N° SQ5-2785 con un detector PDA, y una fase móvil de 1-nonanosulfonato de sodio 25 mM en H₂O: Acetonitrilo:Ácido acético (54:45:1). En estas condiciones, luliconazol mostró un tiempo de retención de 10,737 minutos y la forma Z de luliconazol mostró un tiempo de retención de 9,257 minutos.

15

20

B. Ensayo para luliconazol y la forma SE de luliconazol

El procedimiento analítico para determinar luliconazol SE fue un método HPLC en fase inversa quiral isocrático que utilizaba un detector PDA. El HPLC utilizado fue una Columna Chiralcel OD-R de Chiral Technologies de 10 mm, 4,6 x 250 mm, N° ODR0CE-MG007 con un detector PDA y una fase móvil de perclorato de sodio 150 mM en MeOH:H₂O (4:1). En estas condiciones, luliconazol mostró un tiempo de retención de 30,821 minutos y la forma SE de luliconazol mostró un tiempo de retención de 36,972 minutos.

25

30

C. Ensayo para luliconazol mediante cromatografía en capa fina

30

35

Un patrón de luliconazol y una disolución de muestra se disolvieron en diclorometano a aproximadamente 1 mg/ml, y se manchó una placa de gel de sílice con indicador de fluorescencia. La placa TLC se reveló con una mezcla de tolueno/acetato de etilo/metanol/disolución acuosa de amoníaco (400:400:20:1) y la placa se secó al aire. A continuación la placa se examinó con luz UV y se calcularon los valores R_f. Se calculó que el valor R_f del luliconazol era 0,37. Se calculó que el valor R_f de la muestra era 0,36.

35

Ejemplo 6. Actividad antifúngica *in vitro* del luliconazol, forma Z de luliconazol y forma SE de luliconazol.

Se determinaron las actividades antifúngicas del luliconazol, la forma Z de luliconazol, y la forma SE de luliconazol. Los compuestos se ensayaron frente al género *Trichophyton* y al género *Candida*. Los resultados se muestran en la Tabla 22. Los MIC frente a *Trichophyton* fueron 15-250 veces mayores para la forma Z y 120-1000 veces mayores para la forma S-E que para luliconazol. Los MIC frente a *al género Candida* fueron 4-500 veces mayores para la forma Z y 8-1000 veces mayores para la forma S-E que para luliconazol. Estos resultados demostraron las actividades antifúngicas débiles de la forma Z y la forma SE de luliconazol en comparación con luliconazol.

40

45

Tabla 22. MIC frente al género *Trichophyton* y al género *Candida* de luliconazol, Conformación Z de luliconazol, Conformación S-E de luliconazol.

Especies (número de cepas)	Compuestos	Intervalo de MIC (µg/ml)		
<i>T. mentagrophytes</i> (4)	Luliconazol	0,0010	-	0,020
	Conformación Z	0,030	-	0,060
	Conformación S-E	0,50	-	1,0
<i>T. rubrum</i> (4)	Luliconazol	0,00024	-	0,00050
	Conformación Z	0,0080	-	0,060
	Conformación SE	0,060	-	0,13
<i>C. albicans</i> (6)	Luliconazol	0,030	-	0,25
	Conformación Z	1,0	-	4,0
	Conformación SE	2,0	-	4,0
<i>C. glabrata</i> (5)	Luliconazol	=0,0080	-	0,030
	Conformación Z	0,50	-	4,0
	Conformación SE	0,50	-	8,0

50

Ejemplo 7. Análisis de estabilidad a seis meses de disoluciones de luliconazol.

Se utilizó un 10 por ciento en peso de disolución de luliconazol (disolución 804 de la Tabla 25) como una formulación representativa en un estudio de estabilidad extendido.

5 Se preparó la disolución de luliconazol (tamaño de lote 1000 g) y se rellenaron jarras de vidrio ámbar de 1 oz (0,033 l) con la disolución y se colocaron a diferentes condiciones de temperatura a 5 °C, 25°C, 40°C y 60°C, que representan las diversas condiciones de almacenamiento que el producto puede encontrar. Se usó la condición de 5 °C para acelerar la formación de cristales si era esto lo que ocurría. La condición de 25 °C representa la condición de almacenamiento ideal y se usó como un control. La condición de 40 °C representa una condición acelerada que simula el almacenamiento a largo plazo. La condición de 60°C, que se ensayó solo en la semana 1, se usó para representar una condición extrema grosera que promovería la degradación del luliconazol.

10 Se ensayó una muestra al comienzo del estudio para el tiempo 0. En cada punto temporal (2 semanas, 4 semanas, 6 semanas, 8 semanas, 10 semanas, 12 semanas y 4, 5 y 6 meses), se retiró una muestra de cada condición de almacenamiento y se sometió a ensayo analítico. Los resultados analíticos del estudio de estabilidad a 6 meses se relacionan en la Tabla 23. El %L representa el resultado ensayado frente a la reivindicación de la etiqueta del 10%. El %RSD representa la varianza relativa en las muestras replicadas ensayadas en este punto temporal.

20

Tabla 23. Datos de estabilidad a seis meses para la disolución de Iuliconazol al 10%

Disolución 804 de la Tabla 25	Temp.	Rep	Contenido de Iuliconazol											
			T= 0		T= 2 semanas		T= 4 semanas		T= 6 semanas		T= 8 semanas			
			% p/p	% L	% p/p	% L	% p/p	% L	% p/p	% L	% p/p	% L		
TA	5°C	1	9,878	98,8	10,389	103,9	10,228	102,3	10,105	101,1	9,759	97,6		
		2	9,940	99,4	10,380	103,8	10,265	102,7	10,076	100,8	9,774	97,7		
		3	9,887	98,8	10,370	103,7	10,229	102,3	10,054	100,5	9,730	97,3		
	Media	9,901	99,0	10,380	103,8	10,240	102,4	10,078	100,8	9,754	97,5			
	% RSD	0,3	0,3	0,1	0,1	0,2	0,2	0,3	0,3	0,2	0,2			
	1			10,127	101,3	10,307	103,1	10,170	101,7	9,757	97,6			
	2			10,107	101,1	10,340	103,4	10,159	101,6	9,811	98,1			
	3			10,103	101,0	10,343	103,4	10,173	101,7	9,812	98,1			
	Media	--	--	10,112	101,1	10,330	103,3	10,167	101,7	9,793	97,9			
	% RSD	--	--	0,1	0,1	0,2	0,2	0,1	0,1	0,3	0,3			
	1			10,310	103,1	10,274	102,7	10,246	102,5	10,038	100,4			
	2			10,302	103,0	10,268	102,7	10,215	102,1	10,039	100,4			
3			10,260	102,6	10,289	102,9	10,232	102,3	10,025	100,2				
Media	--	--	10,291	102,9	10,277	102,8	10,231	102,3	10,034	100,3				
% RSD	--	--	0,3	0,3	0,1	0,1	0,2	0,2	0,1	0,1				
60°C	Temp.	Rep	T= 1 semana		T= 2 semanas		T= 4 semanas		T= 6 semanas		T= 8 semanas			
			% p/p	% L	% p/p	% L	% p/p	% L	% p/p	% L	% p/p	% L		
		1	10,170	101,7										
		2	10,211	102,1										
		3	10,272	102,7										
		Media	10,21	102,1										
% RSD	0,5	0,5												

Temp.	Rep	T= 10 semanas		T= 12 semanas		T= 4 meses		T= 5 meses		T= 6 meses	
		%p/p	%L	%p/p	%L	%p/p	%L	%p/p	%L	%p/p	%L
TA	1	10,100	101,0	9,911	99,1	10,111	101,1	10,109	101,1	10,132	101,3
	2	10,138	101,4	9,923	99,2	10,107	101,1	10,152	101,5	10,095	100,9
	3	10,061	100,6	9,887	98,9	10,074	100,7	10,150	101,5	10,072	100,7
	Media	10,110	101,0	9,907	99,1	10,097	101,0	10,137	101,4	10,100	101,0
	% RSD	0,4	0,4	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,3	0,2
5°C	1	10,110	101,1	9,991	99,9	10,091	100,9	10,090	100,9	10,209	102,1
	2	10,119	101,2	9,998	100,0	10,129	101,3	10,111	101,1	10,116	101,2
	3	10,132	101,3	10,001	100,0	10,089	100,9	10,106	101,1	10,149	101,5
	Media	10,120	101,2	10,000	100,0	10,103	101,0	10,103	101,0	10,158	101,6
	% RSD	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,2	0,1	0,1	0,5	0,5
40°C	1	10,062	100,6	9,977	99,8	10,101	101,0	10,097	101,0	10,143	101,4
	2	10,005	100,0	9,975	99,7	10,031	100,3	10,078	100,8	9,916	99,2
	3	10,092	100,9	9,970	99,7	10,041	100,4	10,120	101,2	10,033	100,3
	Media	10,053	100,5	9,974	99,7	10,058	100,6	10,098	101,0	10,031	100,3
	% RSD	0,4	0,4	0,0	0,0	0,4	0,4	0,2	0,2	1,1	1,1

Se evaluó también la forma Z de luliconazol como parte del análisis de estabilidad y los resultados se proporcionan en la tabla 24 como porcentaje máximo del área. Los datos de los 25°C se representan gráficamente junto con la línea de regresión en la Figura 4.

5 Tabla 24. Datos de estabilidad porcentual del área máxima de luliconazol Z

N° de lote	Rep	T = 6 semanas			T = 8 semanas			T = 10 semanas			T = 12 semanas		
		TA	5°C	40°C	TA	5°C	40°C	TA	5°C	40°C	TA	5°C	40°C
Disolución B04 de la Tabla 26	1	0,04	0,05	0,08	0,02	0,05	0,09	0,06	0,04	0,10	0,06	0,05	0,09
	2	0,06	0,04	0,08	0,06	0,05	0,09	0,06	0,05	0,10	0,05	0,05	0,10
	3	0,05	0,03	0,08	0,06	0,05	0,09	0,05	0,06	0,10	0,05	0,05	0,10

N° de lote	Rep	T = 4 meses			T = 5 meses			T = 10 meses		
		TA	5°C	40°C	TA	5°C	40°C	TA	5°C	40°C
Disolución B04 de la Tabla 26	1	0,07	0,04	0,15	0,07	0,06	0,18	0,07	0,06	0,20
	2	0,05	0,05	0,16	0,07	0,07	0,20	0,08	0,05	0,19
	3	0,06	0,06	0,15	0,08	0,07	0,19	0,08	0,06	0,19

10 Los resultados del estudio mostraron que la disolución de luliconazol fue estable durante al menos 6 meses cuando se almacenó a temperatura ambiente y se protegió de la luz, tal como se mide mediante los resultados del ensayo y la formación del producto de degradación (forma Z). La forma SE de luliconazol no se detectó. La concentración promedio de luliconazol varió entre 97,5-103,8%. Tal como se muestra en la Figura 4, una proyección lineal de los datos a 25°C proyecta que la composición permanecerá estable durante hasta 24 meses.

15 Se estudiaron también fórmulas adicionales a las concentraciones de 5-12,5 por ciento en peso de luliconazol que se relacionan en la Tabla 25 en las condiciones anteriores y que se consideraron estables.

Tabla 25. Lotes con estabilidad a 6 meses de formulación de disolución de luliconazol

	B01	B02	B01	B02	B03	B04
Ingrediente	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
Alcohol (200 proof)	45,00	40,50	50,00	48,00	48,00	43,00
Alcohol bencílico	2,00	4,00	2,00	2,00	4,00	4,00
Carbonato de propileno	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Gantrez® ES-425 (Butil éster de PVM/MA al 50%, Etanol al 45 %, alcohol butílico al 5%) Acetona	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00
Dietilenglicol monoetil éter	25,00	25,00	25,00	25,00	25,00	25,00
Luliconazol	10,00	12,50	5,00	7,00	5,00	10,00
Total	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

20 **Ejemplo 8. Evaluación de los criterios de estabilidad.**

La evaluación adicional de la solubilidad y la estabilidad se basa en el cumplimiento de la composición de los criterios que se muestran en la Tabla 26. Los criterios evalúan la solubilidad del luliconazol en la disolución así como la estabilidad química y física del luliconazol.

25 Tabla 26. Ensayos y criterios de solubilidad y estabilidad

Prueba	Criterios de disolución del luliconazol
Descripción	Disolución amarillo pálido transparente, exenta de partículas con olor etanólico característico.
Identificación	El valor Rf del análisis de detección del luliconazol procedente de la disolución de la muestra es comparable al valor Rf de la disolución patrón.
Identificación	El tiempo de retención del luliconazol en la muestra se corresponde con el del patrón.

Prueba	Criterios de disolución del luliconazol
Ensayo	90-110% de la etiqueta
Sustancias relacionadas con impurezas: Forma Z - Forma SE - Cualquier forma individual Desconocido Total	NMT 0,2% NMT 1,0% NMT 0,1% NMT 2,0%
Etanol	90-110% de la fórmula
Acetona	80-120% de la fórmula
Pérdida de peso	Resultados del informe
Límites microbianos del recuento microbiano de aerobios totales	No más de 100 ufc/g Ausente
<i>S. aureus.</i>	Ausente
<i>P. aeruginosa</i>	Ausente

Etanol y acetona, dos ingredientes volátiles que se pueden incluir en las composiciones, se pueden cuantificar mediante GC-FID, utilizando una columna DB-Wax GC con detección por ionización de llama.

5 **Ejemplo 9. Actividad fungicida *in vitro* en un modelo de uña infectada utilizando uñas de dedos de pie humano y *T. rubrum*.**

10 Se evaluó la eficacia de una formulación de luliconazol de un 10 por ciento en peso y un 12,5 por ciento en peso tal como se muestra en la Tabla 27 en comparación con el producto comercial Penlac® para el tratamiento de la onicomycosis en un modelo de uña infectada *in vitro* utilizando uñas de dedos de pie humano y *T. rubrum* aislado de un paciente onicomycótico como el organismo de ensayo.

Tabla 27. Muestras de ensayo.

Ingrediente	% p/p	% p/p
Luliconazol	10,0	12,5
Alcohol (200 proof)	45,0	40,5
Alcohol bencílico	2,0	4,0
Carbonato de propileno	5,0	5,0
Gantrez® ES-425 (Butil éster de PVM/MA al 50%, Etanol al 45 %, Alcohol butílico al 5%)	1,0	1,0
Acetona	12,0	12,0
Transcutol™ P (dietilenglicol monoetil éter)	25,0	25,0

15 Se sembró una placa PDA de con *T. rubrum* con micelio y esporas utilizando un hisopo estéril retirado de un cultivo en gota pendiente y se transfirió a la superficie del agar. A continuación se incubó la placa de agar a 25°C durante 7 días. A continuación se lavaron las esporas blancas de la superficie de la placa con solución de Ringer (20 ml). La suspensión de esporas se filtró a través de una gasa estéril (Smith+Nephew, Propax, hisopo de gasa de 8 hebras de 7,5 cm x 7,5 cm, BP Tipo 13) para eliminar el micelio y los restos de agar. Un recuento de la suspensión de esporas viables se ajustó a aproximadamente 1×10^7 ufc/ml, diluyendo o concentrando las esporas de acuerdo con ello hasta un volumen final de 20 ml. Se desinfectó el grosor completo de las uñas de los dedos del pie lavando con una disolución de etanol al 70%, seguido por enjuagado, cortando en segmentos de 3 mm X 3 mm, que se midieron para determinar el grosor y se infectaron utilizando la suspensión de células de *T. rubrum* anterior (5 ml de 1×10^7 ufc/ml). A los 14 días después de infectar la uña, se retiraron las celdas ChubTur® (MedPharm, Reino Unido) de la incubación a 25 °C y se aplicó 1 ml de las muestras de ensayo a la superficie de la uña opuesta para lo cual se inoculó la uña con la suspensión del organismo. Se dosificaron las uñas diariamente durante 7, 14 y 21 días consecutivos.

30 Tras la incubación, las celdas ChubTur® con la formulación aplicada se retiraron de la incubación. Se retiró la formulación en exceso de la superficie de las uñas y se desmantelaron las celdas ChubTur® de las uñas. A continuación se analizaron todas las uñas para determinar la presencia de ATP procedente de los hongos viables

utilizando un lector de microplacas de fluorescencia. Los niveles de usos del modelo de ATP recuperado de organismos viables como marcador biológico para demostrar la eficacia de las diferentes formulaciones para reducir la viabilidad de las células fúngicas por lo que cuanto menor es la cantidad de ATP recuperada, más eficaz es la formulación frente a las células fúngicas.

5 En la Figura 5 se resumen los resultados. Los resultados demostraron que una disolución de luliconazol al 12,5 por ciento en peso de disolución de ejerció una potente actividad fungicida contra las hifas dermatofíticas tras 7 días de aplicación una vez al día y redujo el contenido de ATP a los niveles iniciales sin infección después de 14 días de aplicación, mientras que Penlac® mostró solamente una actividad antifúngica parcial a lo largo del periodo experimental. Se encontró que la disolución de 12,5 por ciento en peso de Luliconazol era 15 veces más eficaz para la destrucción de la carga fúngica que Penlac® ($p < 0,00364$) y dio como resultado una reducción significativa en los dermatofitos viables recuperados de la uña cuando se compararon con el control sin tratar, sugiriendo que esta formulación atravesó la uña y tiene potencial para destruir completamente la carga fúngica en una aplicación de 21 días en las condiciones de ensayo del modelo de uña infectada con MedPharm frente a *T. rubrum* en los grosos completos de uñas de dedos de pie humano.

Las formulaciones de ensayo del luliconazol (10 y 12,5 por ciento en peso de luliconazol) demostraron una actividad fungicida significativamente más fuerte en comparación con Penlac® durante un periodo de tratamiento de 21 días frente a *T. rubrum* en un modelo de uñas de dedos del pie infectadas con MedPharm.

Ejemplo 10. Evaluación *in vitro* de la formulación de luliconazol para determinar la permeación del fármaco a través de la uña humana de grosor completo.

Se determinó la permeación de una formulación de luliconazol de un 10 por ciento en peso como representativa de formulaciones de luliconazol de concentraciones elevadas en comparación con un placebo correspondiente en un modelo ChubTur® (MedPharm, Reino Unido) a través de la uña humana de grosor completo. la muestra de ensayo de luliconazol y las composiciones de placebo se detallan en la Tabla 28. Se cuantificó la cantidad de luliconazol en la uña usando el aparato Tursh™ para llevar a cabo el perfil de profundidad. Se cuantificó la cantidad de fármaco a diferentes profundidades de la uña y se comparó con la cantidad de fármaco permeado a través de la uña durante 7 y 21 días tras la dosificación continua con la formulación.

Tabla 28. Composición de la muestra de ensayo y placebo

Componente de la muestra	Porcentaje en p/p de la cantidad de la muestra de ensayo	Porcentaje en p/p de la cantidad de la muestra de placebo
Luliconazol	10,0	0
Alcohol (200 proof)	43,0	53,0
Alcohol bencílico	4,0	4,0
Carbonato de propileno	5,0	5,0
Acetona	12,0	12,0
Gantrez® ES-435 (Butil éster de PVM/MA al 50%, Alcohol isopropílico al 38-52%, alcohol butílico a <10%)	1,0	1,0
Dietilenglicol monoetil éter, (Transcutol™ P)	25,0	25,0
Total	100	100

35 Se llevó a cabo el experimento de permeación *in vitro* de una formulación de luliconazol de un 10 por ciento en peso utilizando el modelo ChubTur™ de Med- Pharm' (Khengar, R. y col., Pharmaceutical Research (2007) 24:2207-12) y un método HPLC utilizado para la cuantificación del luliconazol. Se hizo funcionar el HPLC de acuerdo con el método resumido en la Tabla 29.

Tabla 29: Método HPLC para el luliconazol.

Sistema HPLC	Sistema HPLC Waters 2695 Alliance con detector con matriz de fotodiodos Waters 996 Software de procesamiento de datos Waters Empower (versión 5.00.00.00)
Columna	Inertsil ODS 2, 15 cm x4,6 mm
Detección	295 (para usar con un detector de matriz de diodos)
Temperatura de la muestra	25°C
Temperatura de la columna	40°C

Caudal	1 ml/min (aunque debe ajustarse para que la columna proporcione un tiempo de retención API de 12 min)
Fase móvil	metanol:agua desionizada:ácido acético glacial de calidad HPLC 60:39:1
Volumen de inyección	20 ml
Tiempo de recorrido	20 min
Tiempo de retención aproximado	12 min
Lavado de la aguja	metanol/agua desionizada de calidad HPLC 50:50 (18,2MO)
Lavado de la bomba	metanol/agua desionizada de calidad HPLC 50:50 (18,2MO)

5 **Preparación de la fase móvil.** 600 ml de metanol calidad HPLC, 390 ml de agua desionizada (18,2MO) y 10 ml de ácido acético glacial (60:39:1) se midieron en un matraz aforado de 1 l. La disolución se mezcló vigorosamente utilizando un agitador mecánico. Por separado, se pesaron 0,576 g ± 0,005 g de 1-nonanosulfato de sodio en un matraz aforado de 1 l. A continuación se añadieron el metanol, el agua desionizada y la disolución de ácido acético glacial y se completó el volumen. La disolución resultante se mezcló vigorosamente hasta que se disolvió por completo el 1-nonanosulfato de sodio. La disolución se almacenó a temperatura ambiente hasta que se requirió.

10 **Preparación del fluido receptor: Etanol:Agua).** Se midieron 500 ml de etanol de calidad HPLC y se mezclaron con 500 ml de agua desionizada (18,2MO) en un matraz aforado de 1 l. La disolución resultante se mezcló vigorosamente utilizando un agitador mecánico. La tapa del matraz aforado se aseguró firmemente utilizando Parafilm® para ocluir o evitar la evaporación del disolvente. La disolución se almacenó a temperatura ambiente hasta que se requirió.

15 **Preparación del diluyente (Metanol:Agua).** Se midieron 600 ml de metanol de calidad HPLC y se mezclaron con 400 ml de agua desionizada (18,2MO) en un matraz aforado de 1 l. La disolución resultante se mezcló vigorosamente utilizando un agitador mecánico. La tapa del matraz aforado se aseguró firmemente utilizando Parafilm® para evitar la evaporación del disolvente. La disolución se almacenó a temperatura ambiente hasta que se requirió.

20 **Preparación de la disolución madre de luliconazol y patrones de calibración** Se pesaron 10 mg ± 0,1 mg de luliconazol en un matraz aforado de 10 ml de clase A. La mezcla metanol:agua desionizada de calidad HPLC 60:40 preparada como anteriormente se añadió al matraz y se completó el volumen (10 ml) para proporcionar la disolución madre con una concentración final de 1000 mg/ml. Se prepararon posteriores diluciones de la disolución madre diluyendo un volumen conocido de la disolución madre en diluyente para proporcionar concentraciones de 100, 75, 50, 25, 10, 5, 1, 0,1, 0,05 y 0,01 mg/ml (véase la Tabla 30). Se transfirió una alícuota de cada disolución patrón de calibración a tres viales de HPLC y se marcaron. Se analizó un vial, otro se colocó a 2-8°C y el último se colocó a < 20°C.

30 Tabla 30: Resumen de preparación de patrones de calibración

Número de patrón	Volumen de disolución (ml)	Volumen del matraz aforado (ml)	Concentración final de patrón (mg/ml)
1	5 ml de disolución madre	50	100
2	1 ml de patrón 1	20	75
3	5 ml de patrón 1	10	50
4	5 ml de patrón 1	20	25
5	5 ml de patrón 1	50	10
6	5 ml de patrón 5	10	5
7	1 ml de patrón 5	10	1
8	1 ml de patrón 5	20	0,5
9	1 ml de patrón 5	100	0,1
10	5 ml de patrón 9	10	0,05
11	1 ml de patrón 9	10	0,01

Preparación de los patrones QC. Se pesaron 10 mg \pm 0,1 mg de luliconazol en un matraz aforado de 10 ml de clase A. La mezcla metanol:agua desionizada de calidad HPLC 60:40 preparada como anteriormente se añadió al matraz y se completó el volumen (10 ml) para proporcionar la disolución madre con una concentración final de 1000 mg/ml. Se prepararon posteriores diluciones de la disolución madre diluyendo un volumen conocido de la disolución madre en diluyente para proporcionar concentraciones de 10, 5 y 0,5 mg/ml (Tabla 31). Se transfirió una alícuota de cada disolución patrón de calibración a tres viales de HPLC y se marcaron. Se analizó un vial, otro se colocó a 2-8°C y el último se colocó a <-20°C.

Tabla 31: Resumen de preparación de patrones QC

Número de patrón	Volumen de disolución (ml)	Volumen del matraz aforado (ml)	Concentración final de patrón (mg/ml)
1	1 ml de disolución madre	100	10
2	5 ml de patrón 1	10	5
3	5 ml de patrón 1	10	1
4	1 ml de patrón 2	20	0,5

Preparación de las uñas. Las uñas (de cadáver) se retiraron del congelador y se colocaron en una cabina de flujo laminar y se las dejó equilibrar a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de 30 min, las uñas se cortaron en segmentos de 3 mm x 3 mm asegurándose de que las uñas no se dañaran en el procedimiento. A continuación las uñas se sumergieron en 5 ml de una disolución acuosa de etanol al 70% y se sometieron a vortización durante 1 min. La disolución de etanol se decantó y se sustituyó con 5 ml de una disolución reciente de etanol al 70% y se sometieron a vortización durante un minuto más. La disolución de etanol se decantó y se sustituyó con 5 ml de solución de Ringer y se sometió a vortización durante 1 min antes de decantar y sustituir con Ringer reciente. El procedimiento de lavado con solución de Ringer se llevó a cabo 3 veces, sustituyendo la disolución de lavado en cada fase. A continuación se calentaron las uñas a 60 °C para esterilizar completamente las uñas. Una vez que el procedimiento de lavado estuvo completo, las uñas se colocaron en una placa Petri estéril sin tapa y se dejaron secar al aire en una cabina de flujo laminar durante 30 min a temperatura ambiente. Las uñas se almacenaron a 2-8°C en un recipiente estéril cerrado hasta que se requirieron.

Se midió el grosor de todas las secciones de uña utilizando un par de calibres previamente sumergidos completamente en etanol al 70% en disolución acuosa y se han dejado secar en una campana de flujo laminar durante 30 min inmediatamente antes del uso (se tomó una medida por muestra, debido al pequeño tamaño de la muestra). Se colocó cuidadosamente cada sección de uña en un pocillo único de una placa de 96 pocillos estéril utilizando fórceps esterilizados con calor. Se registró el grosor y la localización de la uña en las placas de 96 pocillos.

Configuración experimental Se colocó la uña entre dos lavadores y se montó asépticamente (en la campana de flujo laminar) en la cesta de las celdas ChubTur®. El compartimento receptor se llenó con el sistema del fluido receptor. Las células se fijaron en un contenedor Perspex montado sobre un agitador magnético en un baño de agua mantenido a 32°C. El compartimento receptor se agitó continuamente mediante pequeños seguidores magnéticos revestidos con PTFE impulsados por una placa de agitación magnética sumergible. Una vez que el conjunto de las celdas en el agua estuvo completo se aplicó 1 ml de la formulación requerida sobre la superficie de la uña diariamente durante 7 días y diariamente durante 21 días (n=6 por formulación). Las uñas se limpiaron vigorosamente con un hisopo de algodón prehumedecido en agua estéril desionizada entre las dosis para eliminar la formulación en exceso. Se muestrearon las celdas a intervalos regulares (Véase la Tabla 32 para los detalles de los intervalos de muestreo) eliminando 250 ml del fluido receptor del compartimento receptor y colocando 2 ml en un vial de HPLC para el análisis. Para el experimento de dosificación diaria del día 7, los puntos temporales del muestreo fueron T=0, días 3 y 7, y para el experimento de dosificación diaria del día 21, los puntos temporales del muestreo fueron T=7, 14 y 21 días. El fluido receptor retirado para análisis para determinar la presencia del luliconazol se sustituyó con fluido receptor reciente precalentado a la misma temperatura del baño de agua (32°C). La detección del luliconazol en el fluido receptor indicó que el luliconazol había atravesado la placa de la uña y se administró al sitio del lecho de la uña.

Tabla 32: Detalles de las muestras investigadas:

Elementos del ensayo	Formulación	Réplicas	Intervalos de muestreo	Dosificación	Periodo de dosificación (número de días desde la 1ª dosificación)
3	Muestra de ensayo de luliconazol al 10%	n = 6	T= 0, 3 y 7 días	Dosificación diaria utilizando 1 ml de la formulación	7 Días
2	Disolución placebo de luliconazol para la uña				
-	Blanco			n = 2	
3	Muestra de ensayo de luliconazol al 10%	n = 6	T= 7, 14 y 21 días	Dosificación diaria utilizando 1 ml de la formulación	21 Días
2	Disolución placebo de luliconazol para la uña				
-	Blanco			n = 2	

Ensayo de perfil de profundidad Tursh™ - Cuantificación de luliconazol en uña. Se desmantelaron las uñas de la cesta de las celdas ChubTur® asegurándose que las uñas se habían limpiado completamente de toda la formulación residual. La uña se colocó en una plataforma de ajuste fino preciso del aparato Tursh™ que mantenía la uña en su lugar. El micrómetro del lado inferior del dispositivo se ajustó a la profundidad requerida de tal manera que se tomaron muestras de uña de la parte superior, la parte media y la parte inferior que está a profundidades de 0 - 0,2 mm, 0,2 - 0,4 mm y 0,4 mm -base). Utilizando un taladro Dremel® ajustado a una velocidad elevada con una cortadora perforadora de cabeza plana de 3,2 mm, la uña se perforó muy lentamente asegurando que la uña se mantuviera firmemente en su lugar. Se recogió el polvo de uña resultante a cada profundidad. Todos los viales se etiquetaron con la profundidad correcta. Una vez que las muestras de polvo de uña de cada profundidad se hubieron recogido, se añadió 1 ml de etanol a cada vial y se sometió a sonicación durante 30 min. A continuación se cuantificó la cantidad de luliconazol en cada disolución utilizando el método HPLC implementado.

Perfil de profundidad. La Figura 6 representa gráficamente la recuperación del luliconazol de cada una de las muestras de uña. Se puede observar a partir de la gráfica que la cantidad de luliconazol recuperado de las muestras de uña está correlacionada con la profundidad de la uña ensayada, por lo que las capas más profundas de la uña contienen menos luliconazol. Los datos demuestran también que cuanto más largo es el periodo de dosis, se recupera más cantidad de fármaco en cada profundidad. Por tanto, la cantidad de luliconazol recuperada en cada profundidad después de 21 días continuos fue mayor en comparación con la cantidad recuperada después de 7 días continuos de dosificación. No se recuperó luliconazol de las uñas tratadas con formulaciones de placebo y los controles en blanco en los que no se había aplicado formulación a las uñas.

La cantidad de luliconazol recuperada de las diferentes profundidades de uñas tras 7 días continuos de dosificación con la muestra de ensayo de luliconazol al 10 por ciento y el placebo se comparó con la cantidad de luliconazol recuperado de las diferentes profundidades de uñas tras 7 días continuos de dosificación con una disolución saturada de 10 mg/l de luliconazol en tampón Tween a0/fosfato al 1% (1 por ciento en peso de luliconazol). Los resultados se muestran en la Tabla 33, lo que demuestra que se recuperaron cantidades mayores de luliconazol en cada profundidad de uña después de 7 días de dosificación continua con una muestra de ensayo de un 10 por ciento en peso de luliconazol en comparación con la disolución saturada de 10 mg/ml de luliconazol en tampón Tween a0/fosfato al 1% (1 por ciento en peso de luliconazol).

Tabla 33. Cantidad de luliconazol recuperada de diferentes profundidades de uñas tras 7 días de dosificación continua con una muestra de ensayo de luliconazol al 10%, Disolución saturada de luliconazol (10 mg/ml) en tampón Tween 80 / Fosfato al 1% y formulación de luliconazol placebo (Media ± SEM).

Tratamiento/profundidad	Cantidad de luliconazol (mg)		
	0 - 0,2 mm	0,2 - 0,4 mm	0,4 mm - base
Formulación de luliconazol al 10%	36,71 ± 16,31	9,31 ± 3,05	2,52 ± 1,24
Disolución saturada de luliconazol (10 mg/ml)	2,29 ± 0,35	0,33 ± 0,10	0,08 ± 0,02
Formulación de luliconazol placebo	0,00	0,00	0,00

5 *Perfil de permeación* Los datos de la permeación del luliconazol utilizando el grosor completo de la uña se representan gráficamente en las Tablas 34 (7 días continuos de dosificación) y 35 (21 días continuos de dosificación) y se resumen gráficamente en la Figura 7. Los datos muestran que la muestra de ensayo de 10 por ciento en peso de luliconazol mostró una permeación en estado estacionario hasta 7 días en el experimento de 7 días y hasta 14 días en el experimento de 21 días. No hubo diferencia significativa ($p>0,05$) en la permeación del luliconazol durante 7 días en los experimentos de 7 días y de 21 días.

Tabla 34: Permeación acumulativa de luliconazol después de 7 días continuos de dosificación con una formulación de luliconazol de 10 por ciento en peso

Celda/punto temporal (h)	Permeación acumulativa de luliconazol (mg) en el tiempo (días)		
	0	3	7
Luliconazol al 10% n=1	0,00	140,96	198,59
Luliconazol al 10% n=2	0,00	231,63	300,77
Luliconazol al 10% n=3	0,00	345,54	881,05
Luliconazol al 10% n=4	0,00	396,80	806,01
Luliconazol al 10% n=5	0,00	242,50	856,78
Luliconazol al 10% n=6	0,00	737,84	1492,26
Promedio	0,00	349,21	755,91
SD	0,00	210,66	466,54
SE	0,00	86,00	190,47

15 Tabla 35: Permeación acumulativa de luliconazol después de 21 días continuos de dosificación continua con una formulación de luliconazol al 10 por ciento en peso

Celda/punto temporal (h)	Permeación acumulativa de luliconazol (mg) en el tiempo (días)			
	0	7	14	21
Luliconazol al 10% n=1	0,00	0,00	0,00	0,00
Luliconazol al 10% n=2	0,00	0,00	0,00	0,00
Luliconazol al 10% n=3	0,00	1094,67 2	1583,96	3906,12
Luliconazol al 10% n=4	0,00	708,08	826,59	1408,95
Luliconazol al 10% n=5	0,00	399,02	2253,72	5202,20
Luliconazol al 100% n=6	0,00	21,42	16,39	17,78
Promedio	0,00	370,53	780,11	1755,84
SD	0,00	455,10	961,28	2271,93
SE	0,00	185,79	392,44	927,51

Flujo Los datos de la Tabla 36 muestran el flujo de luliconazol en los experimentos de 7 días y de 21 días. Los datos demuestran que el flujo de luliconazol en ambos experimentos fue comparable y no se observó diferencia estadística ($p>0,05$) entre ellos. El flujo durante el experimento de 7 días se calculó entre (0 - 7 días) y el flujo durante el experimento de 21 días se calculó entre (0 - 21 días) y (7 - 21 días). No hubo diferencia significativa ($p>0,05$) entre el flujo entre (0 - 21 días) y (7 - 21 días) para el experimento de 21 días.

Tabla 36: Resumen de la cantidad de luliconazol permeada por área unidad por día después de dosificación continua durante 7 y 21 días (Media \pm SEM, n=6).

Tratamiento	Flujo (mg/cm ² /día)
Formulación de luliconazol al 10% experimento de 7 días	107,75 \pm 27,21
Formulación de luliconazol al 10% experimento de 21 días (calculado sobre dos intervalos): 1) días 0 - 21 2) días 7 - 21	1) 51,102 \pm 43,60 2) 96,85 \pm 58,25

Los resultados demuestran que el caudal fue consistente con el tiempo y sugieren que se alcanzó un estado estacionario del fármaco en los 7 días de tratamiento.

La cantidad de luliconazol recuperado de las muestras de uña está correlacionada con la profundidad de la uña ensayada, por lo que las capas más profundas de la uña contienen menos luliconazol. Se observó que cuanto más largo es el periodo de dosis, se recupera más cantidad de fármaco en cada profundidad. Los datos procedentes de los experimentos de permeación demuestran que el 10 por ciento en peso de luliconazol mostró una permeación en estado estacionario de hasta 7 días en el experimento de 7 días y de hasta 14 días en el experimento de 21 días. No hubo diferencia significativa ($p>0,05$) en la permeación del luliconazol durante 7 días en los experimentos de 7 días y de 21 días.

Ejemplo 12. Evaluación de la curación micológica de la onicomicosis en la uña humana

Se evaluó la uña de un individuo que recibía o que había recibido tratamiento para la onicomicosis para determinar la curación mediante KOH (hidróxido potásico) negativo y cultivo fúngico. El procedimiento del KOH se lleva a cabo normalmente en la consulta del médico. Se obtuvo material para el KOH de la parte infectada de la uña. En la onicomicosis subungueal distal, los restos subungueales hiperqueratóticos en el área más proximal de la unidad de la uña infectada proporcionan el espécimen ideal. El material se coloca en un porta de vidrio y se añadió KOH del 10% al 15%. La adición de dimetil sulfóxido a la disolución de KOH se usa frecuentemente también como una tinción fúngica tal como la del Clorazol Negro E, que es específica de quitina o la tinta azul y negra de Parker para potenciar la visualización de las hifas fúngicas al microscopio. Como las hifas fúngicas muertas pueden producir un resultado positivo (falso positivo) en la prueba de KOH, se usó una muestra de cultivo fúngico para confirmar la presencia o ausencia de infección en la uña. Los ensayos del KOH y del cultivo fúngico para los dermatofitos en el espécimen de uña se pueden llevar a cabo de acuerdo con Drake y col. Journal of the American Academy of Dermatology (1996)116-121.

Ejemplo 13. Evaluación de la curación clínica de la onicomicosis en la uña humana

Se evaluó la uña de un individuo que recibía o que había recibido tratamiento para la onicomicosis para una implicación clínica del cero por ciento de la uña tal como se determinó por la presencia de una uña transparente y la ausencia de signos clínicos de onicomicosis.

Ejemplo 14. Uso de ensayos clínicos en seres humanos para determinar la capacidad de una composición de luliconazol para tratar la onicomicosis.

Se pueden usar procedimientos normalizados para estos ensayos clínicos. En un método ilustrativo, los sujetos con onicomicosis se inscribieron en un estudio en fase I para determinar la tolerabilidad, farmacocinética y farmacodinámica utilizando protocolos normalizados. Se llevó a cabo un estudio en fase II doble ciego aleatorizado controlado para determinar la seguridad y la eficacia de las composiciones utilizando protocolos normalizados. Estos protocolos se pueden llevar a cabo para evaluar diversas formulaciones y regímenes de dosificación.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica, que comprende:

- 5 de 5 por ciento en peso a 15 por ciento en peso de luliconazol;
 de 5 por ciento en peso a 25 por ciento en peso de acetona;
 de 1 por ciento en peso a 15 por ciento en peso de carbonato de propileno;
 de 15 por ciento en peso a 35 por ciento en peso de un derivado de etilenglicol de la fórmula
 HOCH₂CH₂OCH₂CH₂OR donde R es un grupo alquilo que tiene 1 to 6 átomos de carbono;
 10 de 0,01 por ciento en peso a 6 por ciento en peso de alcohol bencílico;
 de 0,01 por ciento en peso a 4 por ciento en peso de un agente formador de película; y etanol.

2. La composición de la reivindicación 1, donde la composición comprende:

- 15 de 9 por ciento en peso a 12,5 por ciento en peso de luliconazol;
 de 8 por ciento en peso a 15 por ciento en peso de acetona;
 de 3 por ciento en peso a 8 por ciento en peso de carbonato de propileno;
 de 20 por ciento en peso a 30 por ciento en peso de un derivado de etilenglicol de la fórmula
 HOCH₂CH₂OCH₂CH₂OR donde R es un grupo alquilo que tiene 1 to 6 átomos de carbono;
 20 de 0,01 por ciento en peso a 5 por ciento en peso de alcohol bencílico;
 de 0,01 por ciento en peso a 4 por ciento en peso de un agente formador de película; y etanol.

3. La composición de la reivindicación 1 o 2, donde R es etilo.

- 25 4. La composición de la reivindicación 1 o 2, donde la composición comprende de 2 por ciento en peso a 4 por ciento
 en peso de alcohol bencílico.

5. La composición de la reivindicación 1 o 2, donde el agente formador de película es un copolímero de anhídrido
 maleico/metil vinil éter.

- 30 6. La composición de la reivindicación 1 o 2, donde la composición comprende de 35 por ciento en peso a 60 por
 ciento en peso de etanol.

7. La composición de la reivindicación 1 o 2, donde la composición comprende de 35 por ciento en peso a 45 por
 35 ciento en peso de etanol.

8. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde la composición comprende
 aproximadamente 10 por ciento en peso de luliconazol.

- 40 9. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde la composición comprende
 aproximadamente 12,5 por ciento en peso de luliconazol.

10. La composición de la reivindicación 2, que comprende:

- 45 aproximadamente 10 por ciento en peso de luliconazol;
 aproximadamente 12 por ciento en peso de acetona;
 aproximadamente 5 por ciento en peso de carbonato de propileno;
 aproximadamente 25% ciento en peso de un derivado de etilenglicol de la fórmula HOCH₂CH₂OCH₂CH₂OR
 donde R es etilo;
 50 aproximadamente 4 por ciento en peso de alcohol bencílico;
 aproximadamente 1 por ciento en peso de un agente formador de película; y etanol.

11. La composición de la reivindicación 10, donde el agente formador de película es un copolímero de anhídrido
 maleico/metil vinil éter.

- 55 12. la composición de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en una forma farmacéutica.

13. un artículo de fabricación que comprende un recipiente en el que se proporciona una composición que se
 reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

- 60 14. Un artículo de fabricación según la reivindicación 13 donde el artículo de fabricación comprende una forma
 farmacéutica de la composición.

65 15. Un artículo de fabricación según la reivindicación 13 en el que el recipiente es un dispositivo médico que
 contiene una forma farmacéutica de dicha composición y una brocha o aplicador adecuado para aplicar la
 composición a la superficie de la placa de la uña.

16. Una composición o artículo de fabricación según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para uso en un método de tratamiento de la onicomicosis en un individuo que lo necesita, que comprende poner en contacto la uña del individuo con dicha composición.
- 5 17. La composición o artículo de fabricación para el uso definido en la reivindicación 16, donde el método es un método para tratar la onicomicosis subungueal distal.
18. La composición o artículo de fabricación para el uso definido en la reivindicación 16, donde la onicomicosis es una infección de una uña de un dedo del pie.
- 10 19. La composición o artículo de fabricación para el uso definido en la reivindicación 16, donde la onicomicosis es una infección de una uña de un dedo de la mano.
20. La composición o artículo de fabricación para el uso definido en una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 19, donde el método comprende poner en contacto la uña del individuo con la composición una vez al día.
- 15 21. La composición o artículo de fabricación para el uso definido en una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 20, donde el individuo es diabético, es de una edad avanzada o está inmunocomprometido.
- 20 22. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en un tratamiento antifúngico que penetra una uña con luliconazol en un individuo que lo necesita, en un método que comprende poner en contacto la uña del individuo con dicha composición.
- 25 23. La composición o artículo de fabricación para el uso definido en la reivindicación 16 donde el método comprende administrar una composición que comprende al menos 10 por ciento en peso de luliconazol a la uña del individuo una vez al día durante al menos tres días.
- 30 24. La composición o artículo de fabricación para el uso definido en la reivindicación 16 donde el método comprende administrar la composición una vez al día durante un primer periodo de tiempo, después de lo cual la composición se administra en menos de un régimen diario durante un segundo periodo de tiempo, opcionalmente en el que la composición se administra en intervalos de una vez a la semana durante el segundo periodo.
- 35 25. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o artículo de fabricación según una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15 para el uso en un tratamiento antifúngico de administración de luliconazol al lecho de la uña de un individuo humano que lo necesita, en un método que comprende administrar dicha composición a la superficie de la uña del individuo.
- 40 26. Uso de luliconazol, acetona, carbonato de propileno, un derivado de etilenglicol como se ha definido en la reivindicación 1, alcohol bencílico, un agente formador de película y etanol en la fabricación de una composición de medicamento tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o artículo de fabricación según una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15 para el tratamiento de la onicomicosis en un individuo que lo necesita, donde la uña del individuo se pone en contacto con dicha composición.

Figura 1

A. Resumen de puntuaciones de irritación dérmica: Eritema y escara - MACHO

Intervalo de estudio (Día)	0 mg/sitio/día Lastimado				0 mg/sitio/día Intacto				12,5 mg/sitio/día/lastimado				12,5 mg/sitio/día Intacto			
	Media	DE	N		Media	DE	N		Media	DE	N		Media	DE	N	
1	0,0	0,00	7		0,0	0,00	7		0,3	0,49	7		0,1	0,38	7	
2	0,7	0,49	7		0,6	0,53	7		0,6	0,53	7		0,6	0,53	7	
3	0,9	0,38	7		0,9	0,38	7		0,9	0,38	7		0,9	0,38	7	
4	1,0	0,00	7		1,0	0,00	7		1,0	0,00	7		1,0	0,00	7	
5	1,3	0,49	7		1,1	0,38	7		1,1	0,38	7		1,1	0,38	7	
6	1,1	0,38	7		1,1	0,38	7		1,3	0,49	7		1,0	0,00	7	
7	1,1	0,38	7		1,1	0,38	7		1,6	0,53	7		1,0	0,00	7	
14	1,1	0,38	7		1,0	0,00	7		1,1	0,38	7		1,0	0,00	7	
21	1,0	0,00	7		1,0	0,00	7		1,0	0,00	7		1,0	0,00	7	
28	0,6	0,53	7		0,6	0,53	7		1,0	0,00	7		1,0	0,00	7	

B. Resumen de puntuaciones de irritación dérmica: Eritema y escara MACHO

Intervalo de estudio (Día)	Lastimado sin tratar				Intacto sin tratar			
	Media	DE	N		Media	DE	N	
1	0,0	0,00	7		0,0	0,00	7	
2	0,0	0,00	7		0,0	0,00	7	
3	0,0	0,00	7		0,0	0,00	7	
4	0,0	0,00	7		0,0	0,00	7	
5	0,0	0,00	7		0,0	0,00	7	
6	0,0	0,00	7		0,0	0,00	7	
7	0,0	0,00	7		0,0	0,00	7	
14	0,0	0,00	7		0,0	0,00	7	
21	0,0	0,00	7		0,0	0,00	7	
28	0,0	0,00	7		0,0	0,00	7	

Figura 2

A. Resumen de puntuaciones de irritación dérmica: Edema-MACHO

Criterio de valoración	0 mg/sitio/día Lastimado				12,5 mg/sitio/día Lastimado				12,5 mg/sitio/día Intacto				
	Intervalo del estudio (Día)	Media	DE	N	Media	DE	N	Media	DE	N	Media	DE	N
Puntuaciones de irritación dérmica													
	1	0,0	0,00	7	0,0	0,00	7	0,0	0,00	7	0,0	0,00	7
	2	0,0	0,00	7	0,0	0,00	7	0,0	0,00	7	0,0	0,00	7
	3	0,0	0,00	7	0,0	0,00	7	0,0	0,00	7	0,0	0,00	7
	4	0,0	0,00	7	0,0	0,00	7	0,0	0,00	7	0,0	0,00	7
	5	0,0	0,38	7	0,0	0,00	7	0,1	0,00	7	0,0	0,00	7
	6	0,0	0,38	7	0,0	0,00	7	0,0	0,00	7	0,0	0,00	7
	7	0,0	0,00	7	0,0	0,00	7	0,0	0,00	7	0,0	0,00	7
	14	0,0	0,00	7	0,0	0,00	7	0,0	0,00	7	0,0	0,00	7
	21	0,0	0,00	7	0,0	0,00	7	0,0	0,00	7	0,0	0,00	7
	28	0,0	0,00	7	0,0	0,00	7	0,0	0,00	7	0,0	0,00	7

B. Resumen de puntuaciones de irritación dérmica: Edema-MACHO

Criterio de valoración	Lastimado sin tratar				Inicio sin tratar			
	Intervalo del estudio (Día)	Media	DE	N	Media	DE	N	N
Puntuaciones de irritación dérmica								
	1	0,0	0,00	7	0,0	0,00	7	7
	2	0,0	0,00	7	0,0	0,00	7	7
	3	0,0	0,00	7	0,0	0,00	7	7
	4	0,0	0,00	7	0,0	0,00	7	7
	5	0,0	0,00	7	0,0	0,00	7	7
	6	0,0	0,00	7	0,0	0,00	7	7
	7	0,0	0,00	7	0,0	0,00	7	7
	14	0,0	0,00	7	0,0	0,00	7	7
	21	0,0	0,00	7	0,0	0,00	7	7
	28	0,0	0,00	7	0,0	0,00	7	7

Figura 3

A. Resumen de puntuaciones de irritación dérmica: Eritema y escara – MACHO

Criterio de valoración	0 mg/sitio/día Lastimado			0 mg/sitio/día Intacto			12,5 mg/sitio/día Lastimado			12,5 mg/sitio/día Intacto		
	Media	DE	N	Media	DE	N	Media	DE	N	Media	DE	N
Puntuaciones de irritación dérmica												
Intervalo de estudio (día)												
35	0,0	0,00	3	0,0	0,00	3	0,3	0,58	3	0,3	0,58	3
42	0,0	0,00	3	0,0	0,00	3	0,0	0,00	3	0,0	0,00	3

B. Resumen de puntuaciones de irritación dérmica: Eritema y escara - MACHO

Criterio de valoración	Lastimado sin tratar			Intacto sin tratar		
	Media	DE	N	Media	DE	N
Puntuaciones de irritación dérmica						
Intervalo de estudio (día)						
35	0,0	0,00	3	0,0	0,00	3
42	0,0	0,00	3	0,0	0,00	3

C. Resumen de puntuaciones de irritación dérmica: Edema - MACHO

Criterio de valoración	0 mg/sitio/día Lastimado			0 mg/sitio/día Intacto			12,5 mg/sitio/día Lastimado			12,5 mg/sitio/día Intacto		
	Media	DE	N	Media	DE	N	Media	DE	N	Media	DE	N
Puntuaciones de irritación dérmica												
Intervalo de estudio (día)												
35	0,0	0,00	3	0,0	0,00	3	0,0	0,00	3	0,0	0,00	3
42	0,0	0,00	3	0,0	0,00	3	0,0	0,00	3	0,0	0,00	3

D. Resumen de puntuaciones de irritación dérmica: Edema - MACHO

Criterio de valoración	Lastimado sin tratar			Intacto sin tratar		
	Media	DE	N	Media	DE	N
Puntuaciones de irritación dérmica						
Intervalo de estudio (día)						
35	0,0	0,00	3	0,0	0,00	3
42	0,0	0,00	3	0,0	0,00	3

Figura 4

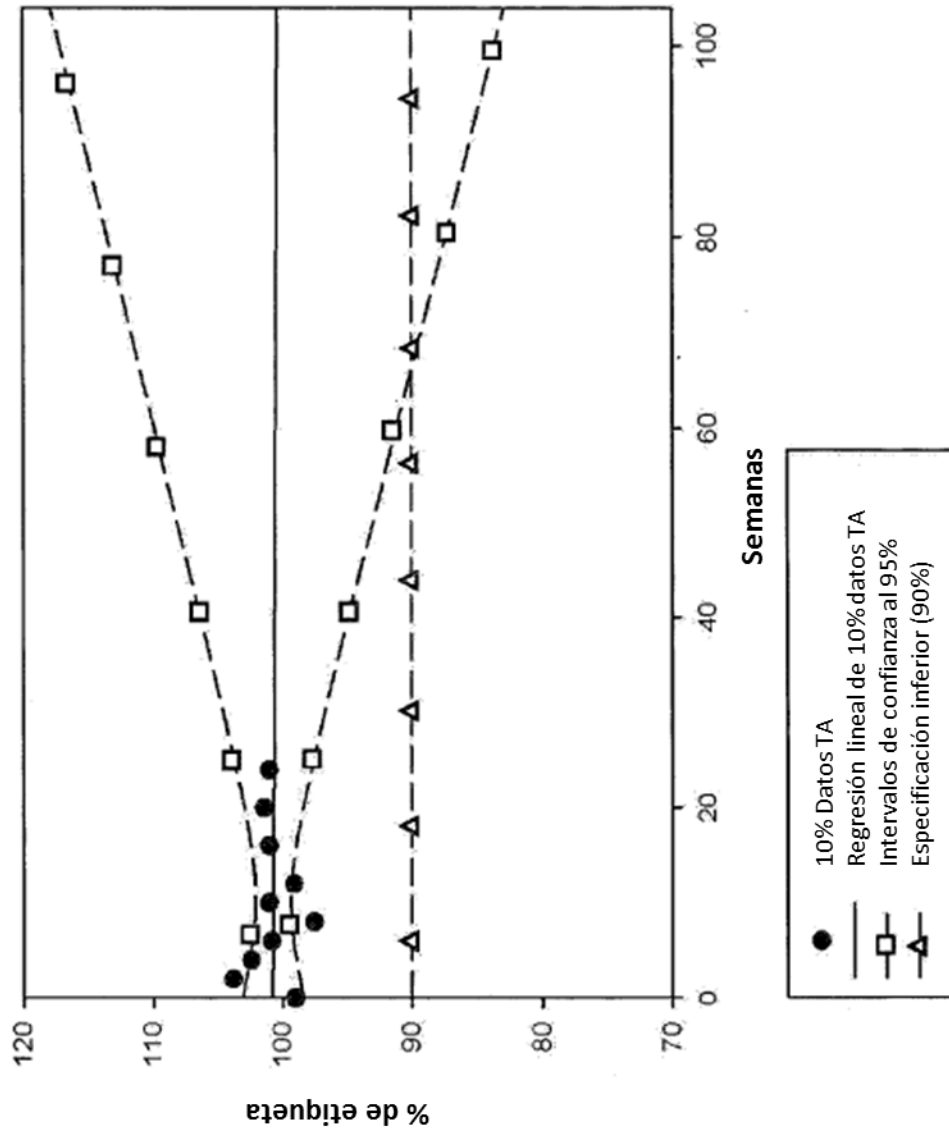


Figura 5

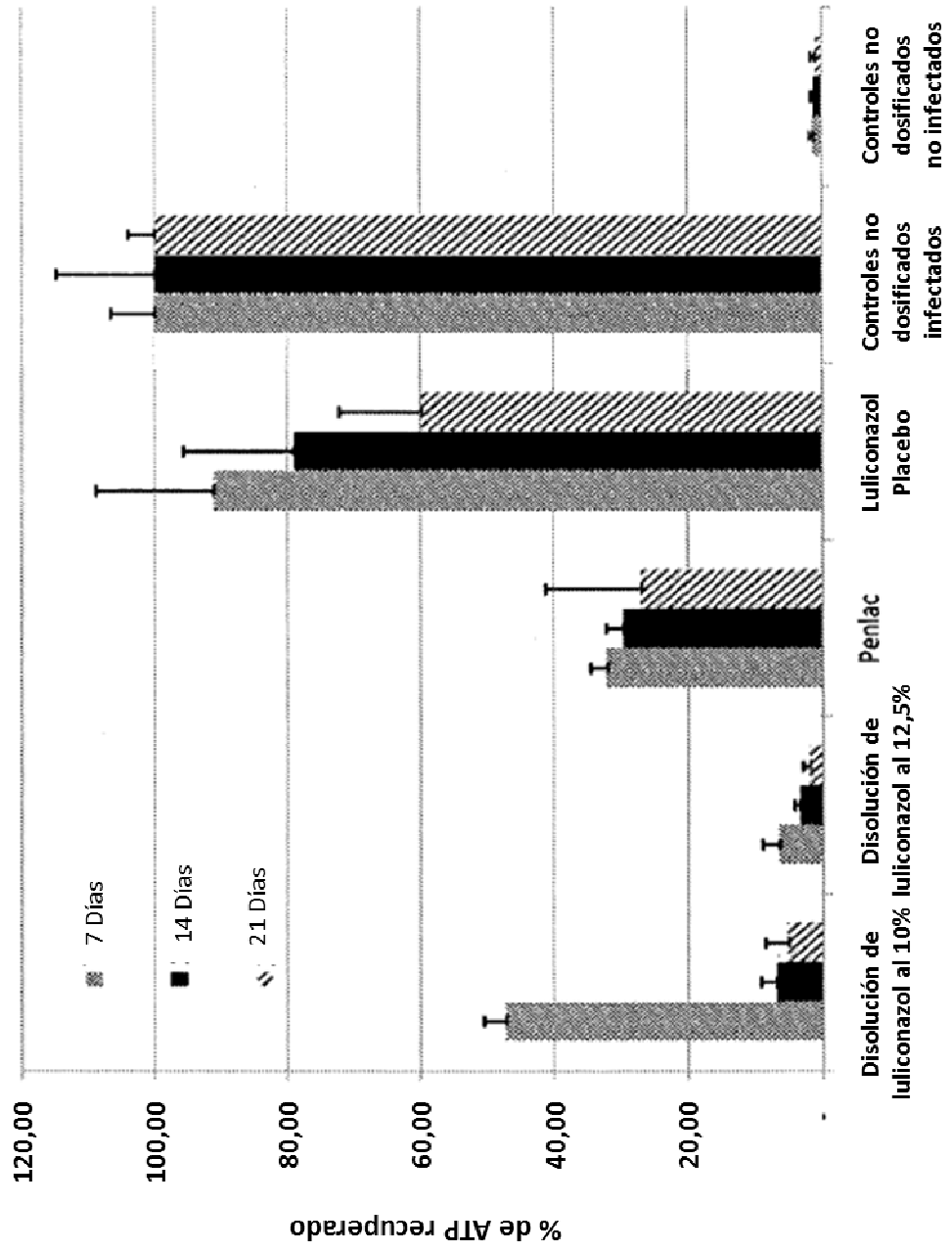


Figura 6

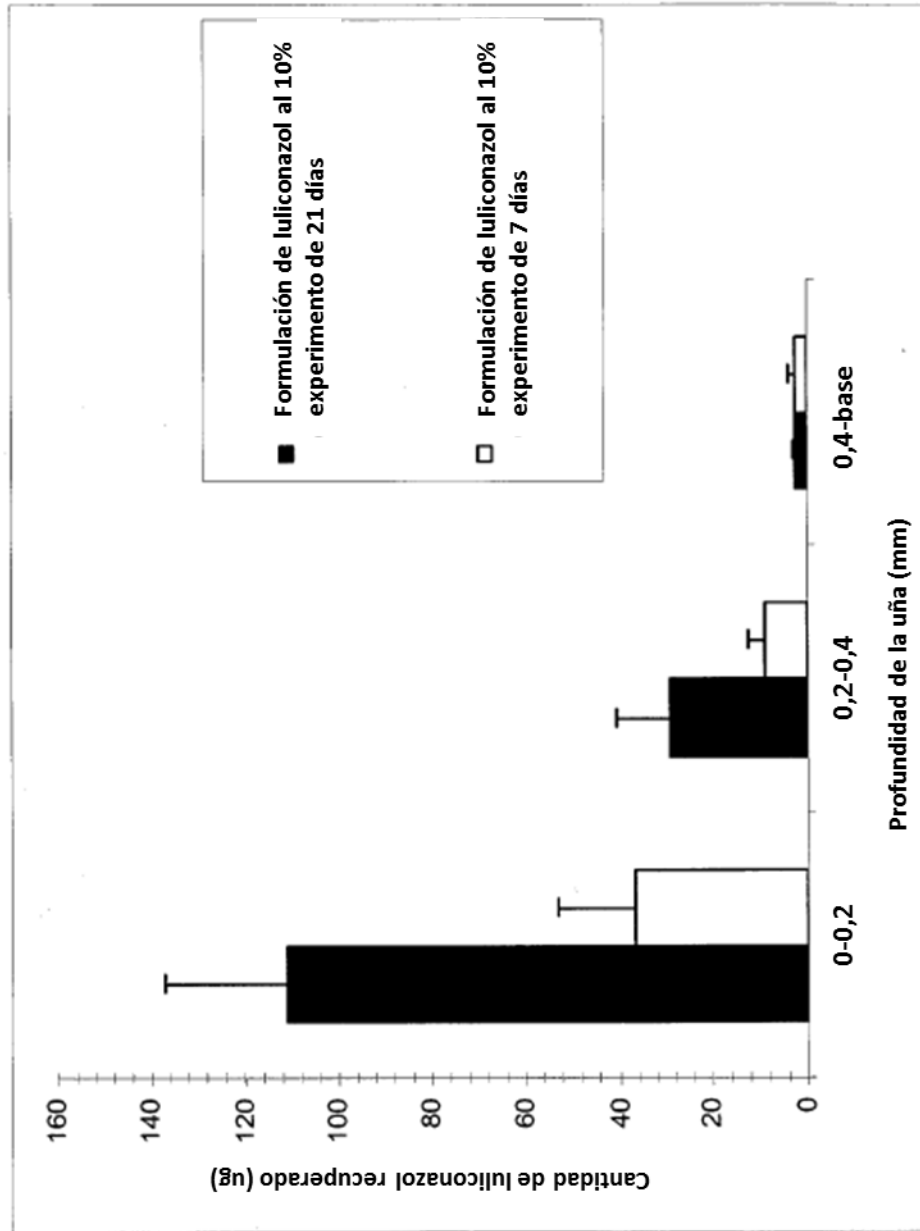


Figura 7

