

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 729 373**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/137** (2006.01)

**A61K 47/10** (2007.01)

**A61K 47/36** (2006.01)

**A61K 9/08** (2006.01)

**A61P 31/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.01.2014 PCT/EP2014/051288**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.08.2014 WO14122024**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.01.2014 E 14701713 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2019 EP 2953621**

54 Título: **Composición antifúngica tópica para tratar onicomicosis**

30 Prioridad:

**07.02.2013 US 201361761953 P**

**14.03.2013 US 201361781560 P**

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

**04.11.2019**

73 Titular/es:

**POLICHEM S.A. (100.0%)**

**50, Val Fleuri**

**1526 Luxembourg, LU**

72 Inventor/es:

**MAILLAND, FEDERICO;**

**LEGORA, MICHELA;**

**CERIANI, DANIELA y**

**IOB, GIULIANA**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

ES 2 729 373 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

Composición antifúngica tópica para tratar onicomycosis

5 La presente invención se refiere a una laca de uñas que consiste básicamente en terbinafina como agente antimicótico, hidroxipropil quitosano como agente formador de película, agua y un alcohol inferior como disolventes. La presente divulgación se refiere a un método para el tratamiento de onicomycosis mediante administración por vía tópica tal como una laca de uñas a un paciente con necesidad de tal tratamiento.

10 **Antecedentes de la invención**

La onicomycosis es una infección de las uñas que representa la enfermedad de las uñas más común en todo el mundo. A principios del siglo pasado, esta infección por hongos todavía se consideraba muy rara, pero su prevalencia aumentó drásticamente durante las últimas décadas del siglo, alcanzando tasas muy altas en los EE. UU. (hasta un 14 % de la población general) y en la UE (cerca de un 30 % de las poblaciones seleccionadas) (Baran R, Hay R, Haneke E, Tosti A (Eds), *Epidemiology*. En: *Onychomycosis - the current approach to diagnosis and therapy*. Londres, Martin Dunitz, 1999: pág. 6-9). En la actualidad, la onicomycosis representa aproximadamente el 50 % de todos los trastornos de las uñas. Es una enfermedad micótica de las uñas causada principalmente por dermatofitos, tales como *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* y *Epidermophyton floccosum*, y es mucho más común en las uñas de los pies que en las uñas de las manos.

25 Ambos sexos parecen estar igualmente afectados. La onicomycosis puede ocurrir a cualquier edad, pero es poco frecuente antes de la pubertad, y se ha informado de un aumento de la incidencia en la población anciana. Los factores de riesgo para la onicomycosis son diabetes, psoriasis ungueal, hiperhidrosis, alteración de la circulación periférica, traumatismo ungueal, tiña del pie e inmunodeficiencia (Tosti A, Heno R, Arenas-Guzman R, Patients at risk of onychomycosis - risk factor identification and active prevention. *J Eur Acad Dermatol Veneorol*, 2005, 19:13-16).

30 El tratamiento farmacológico de esta enfermedad difícil de erradicar y con frecuencia recurrente se lleva a cabo mediante terbinafina oral, que en realidad se considera el estándar de oro para la onicomycosis en todo el mundo, y se informa que logra una cura completa en un 38 % de los pacientes. La terbinafina es un agente antifúngico provisto de una fuerte actividad en dermatofitos y mohos. Los productos comerciales que contienen terbinafina están disponibles en todo el mundo como comprimidos de 250 mg, para el tratamiento de la onicomycosis. La dosis estándar es un comprimido al día administrado por vía oral durante 12 semanas.

35 Itraconazol y fluconazol son, según se informa, menos eficaces. Ninguno de esos fármacos, terbinafina, itraconazol o fluconazol, está exento de eventos adversos raros pero graves, a veces fatales (Ajit C, Suvannasankha A, Zaeri N, Munoz SJ, Terbinafine-associated hepatotoxicity. *Am J Med Sci*. 2003; 325:292-5; Slørdal L, Spigset O. Heart failure induced by non-cardiac drugs. *Drug Saf*. 2006; 29:567-86).

40 Es inaceptable que un paciente se arriesgue a sufrir reacciones adversas potencialmente mortales a causa de un tratamiento de infecciones de las uñas. Por esta razón, también están disponibles los tratamientos tópicos, que incluyen ciclopirox, amorolfina y tioconazol, aunque su efectividad es aún menor. Entre los tratamientos tópicos, el más efectivo es el ciclopirox en una formulación de uñas diseñada específicamente, que logra aproximadamente un 45 13 % de curación completa y casi un 30 % de pacientes que responden después de 48 semanas de tratamiento diario después de un seguimiento de 12 semanas sin tratamiento (Baran R, Tosti A, Hartmane I *et al*. An innovative water soluble biopolymer improves efficacy of ciclopirox nail lacquer in the management of onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Veneorol*, 2009, 23:773-781).

50 Sigue existiendo una gran necesidad médica en el tratamiento de la onicomycosis, para encontrar tratamientos capaces de mejorar la tasa de efectividad y al mismo tiempo disminuir el riesgo de toxicidad. Una de las cosas más evidentes es que con los tratamientos orales, el paciente está expuesto sistémicamente a una enorme cantidad de medicamento (21.000 mg por paciente en el caso de terbinafina), mientras que menos de 1/1.000 es la cantidad del medicamento que realmente alcanza el sitio de acción, es decir, las uñas. Si existe la posibilidad de permitir una 55 aplicación directa al sitio de acción, la exposición sistémica y, por lo tanto, la toxicidad intrínseca del tratamiento, se reducirían drásticamente, mientras que se debería mantener la eficacia.

Los intentos de formular terbinafina en una composición tópica para aplicar directamente a las áreas afectadas se conocen en la técnica.

60 El documento de Patente EP0515312 describe composiciones adecuadas para la aplicación a las uñas que contienen terbinafina formuladas en agentes formadores de película poliméricos insolubles en agua del grupo de acetato de polivinilo o copolímeros de ésteres de alquilo del ácido acrílico y metacrílico con grupos amonio cuaternario o copolímeros de metil vinil éter-ésteres de monoalquilo de ácido maleico. No se proporcionó información sobre la eficacia real de esas composiciones, aunque el hecho de que no se haya desarrollado un producto 65 comercial a partir de esa enseñanza después de más de 20 años, puede llevar razonablemente a la conclusión de

que no se puede esperar eficacia de la materia que se describe en el mismo. El documento de Patente US2012/0128612A1 describe composiciones eficaces para la aplicación a las uñas que comprenden al menos un disolvente volátil, al menos una sustancia formadora de película y al menos un derivado de pirimidona con actividad antifúngica, en donde la terbinafina se puede añadir opcionalmente a la composición como ingrediente activo adicional. El documento de Patente US5681849 describe la forma de mejorar la disolución de la terbinafina del ingrediente activo y mejorar la capacidad de propagación utilizando un tensioactivo no iónico soluble en agua o miscible en agua. La desventaja de una composición de este tipo es que parece más adecuada para la aplicación a la piel que a las uñas, ya que sería difícil mantener la composición durante mucho tiempo en la superficie de la uña. El documento de Patente US7462362B2 describe un revestimiento de uñas antimicótico adecuado para mejorar la penetración de terbinafina a través de la placa ungueal. Desafortunadamente, una laca de uñas que contenía un 10 % de terbinafina en el revestimiento de uñas de acuerdo con esa invención carecía de eficacia en comparación con un placebo cuando se aplicó diariamente durante 48 semanas sobre la superficie de las uñas de pacientes con onicomycosis, con una tasa de curación que no superó un 2,2 % de pacientes tratados diariamente durante 48 semanas (Elewski B, Ghannoum MA, Mayser P *et al.* Efficacy, safety and tolerability of topical terbinafine nail solution in patients with mild-to-moderate toenail onychomycosis: results from three randomized studies using double-blind vehicle-controlled and open-label active-controlled designs. *J Eur Acad Dermatol Veneorol*, 2011, DOI: 10.1111/j.1468-3083.2011.04373.x). El documento de Patente US2008/0261986A1 describe una formulación adecuada para iontoforesis que comprende terbinafina, disolventes y un potenciador de la penetración del grupo de ácido benzoico, ácido oleico, ácido salicílico, cisteína, acetilcisteína y urea. El documento de Patente WO02/11764A2 describe la forma de mejorar la penetración de la terbinafina en las uñas haciendo varios orificios en la placa de la uña por medio de un láser, para mejorar la permeación de la terbinafina de una composición para colocarla sobre la superficie de la uña. Ninguna de las técnicas anteriores que se han mencionado anteriormente ha sido capaz de demostrar la efectividad de las composiciones y tecnologías propuestas, además, las dos últimas aparecen como inviables en el contexto clínico desde el punto de vista práctico. El documento de Patente WO02/07683A1 describe composiciones antimicóticas de barniz para uñas que contienen un agente antimicótico, un agente formador de película polimérico soluble en agua seleccionado entre hidroxialquil y carboxialquil quitosanos, acetato de etilo (como potenciador de la penetración), alcohol cetosteárico (como plastificante), etanol y agua.

Los presentes inventores han descubierto de forma sorprendente que una composición de terbinafina más sencilla, que contiene terbinafina como único ingrediente activo antimicótico, junto con una baja concentración de agente formador de película y un sistema de disolventes apropiado, es eficaz en el tratamiento de onicomycosis incluso cuando se administra una vez a la semana. Además, la composición parece incluso más eficaz cuando se aplica una vez al día durante el primer mes, y a continuación se aplica una vez a la semana hasta el final del tratamiento.

### 35 Descripción de la invención

La presente invención proporciona una composición que comprende al menos aproximadamente un 9 % en peso de terbinafina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, hidroxipropil quitosano, un alcohol inferior y agua para su uso en el tratamiento de onicomycosis en un paciente, en la que dicha composición se aplica a las áreas afectadas de dicho paciente una vez a la semana.

En la presente solicitud se desvela un método de tratamiento de onicomycosis en un paciente con necesidad de tal tratamiento, método que comprende la aplicación a las uñas de dicho paciente de una composición que consiste básicamente en:

- a) terbinafina y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una cantidad de un 9 a un 11 % en peso de la composición,
- b) hidroxipropil quitosano en una cantidad de aproximadamente un 0,1 a un 0,6 % en peso de la composición,
- c) agua en una cantidad de aproximadamente un 10,0 a un 40,0 % en peso de la composición,
- d) al menos un alcohol inferior en una cantidad de un 60 a un 80 % en peso de la composición.

La presente invención también proporciona una composición que consiste básicamente en:

- a) terbinafina y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una cantidad de un 9 a un 11 % en peso de la composición,
- b) hidroxipropil quitosano en una cantidad de aproximadamente un 0,1 a un 0,6 % en peso de la composición,
- c) agua en una cantidad de aproximadamente un 10,0 a un 40,0 % en peso de la composición,
- d) al menos un alcohol inferior en una cantidad de un 60 a un 80 % en peso de la composición.

Además, la presente invención se refiere a la composición para su uso en el tratamiento de onicomycosis mediante la administración de dicha composición al área afectada una vez a la semana durante la duración del tratamiento, que es generalmente hasta un año. Preferentemente, la administración semanal está precedida por un periodo de ataque en el que la composición se aplica una vez al día durante un periodo de tiempo de dos semanas hasta dos meses, preferentemente un mes, después de lo cual la composición se aplica semanalmente. Se ha descubierto de forma sorprendente que con la composición de la presente invención no existe ninguna necesidad de administrar el producto una vez al día durante todo el período de tratamiento completo para evitar pérdida de medicación debido a

la exposición de las uñas al agua. De ese modo, es necesario que se aplique una cantidad mucho menor de producto durante el periodo de tratamiento. Esto conduce a ventajas no solo en términos de conveniencia para el paciente, sino también en términos de coste de terapia y de la exposición del paciente y el medioambiente al agente químico. Además, la composición de acuerdo con la presente invención no requiere la presencia de un potenciador de la penetración con el fin de que el ingrediente activo penetre de forma eficaz en y a través de la placa de las uñas, dado que el ingrediente activo, la terbinafina, se ha descubierto que alcanza concentraciones muy elevadas en la lámina de la uña en estudios tanto *in vitro* como *in vivo*.

La composición de acuerdo con la presente invención comprende preferentemente terbinafina en forma de terbinafina HCl.

La cantidad del componente a) en la composición está en el intervalo de un 9 a un 11 % p/p, preferentemente de un 9,5 a un 10,5 % p/p, y más preferentemente de aproximadamente un 10 % p/p de la composición total.

La composición de la presente invención también comprende hidroxipropil quitosano, en concreto un agente formador de película soluble en agua, como componente b). Los agentes formadores de película son, por definición (véase, por ejemplo, la norma DIN 55945 (12/1988)) componentes de un aglutinante que son esenciales para la formación de una película, es decir, una capa o cubierta delgada. La expresión "soluble en agua" significa en este contexto que el agente formador de película es totalmente compatible con agua de un modo tal que a 20 °C una parte del agente formador de película sea soluble en 100 partes o menos, preferentemente 50 partes o menos, más preferentemente 30 partes o menos, lo más preferentemente 10 partes o menos, de agua.

La cantidad del componente b) está el intervalo de un 0,1 a un 0,6 % p/p, preferentemente de un 0,2 a un 0,4 % p/p, y más preferentemente de aproximadamente un 0,3 % p/p, de la composición total.

La composición de acuerdo con la presente invención comprende además agua como componente c). La cantidad del componente c) de acuerdo con la presente invención es de un 10 a un 40 % p/p, preferentemente de un 18 a un 30 % p/p, más preferentemente de un 18 a un 22 % de la composición total.

La composición de acuerdo con la presente invención comprende además un alcohol inferior o una mezcla de alcoholes inferiores como disolvente como componente d). El alcohol inferior es preferentemente un alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y se puede seleccionar entre etanol, propanol, isopropanol, o butanol.

Preferentemente, la cantidad total del alcohol inferior que se usa en combinación con agua presente en la composición de acuerdo con la presente invención es tal que proporciona tiempos aceptables de secado de la formulación una vez aplicada a las uñas. Un tiempo de secado aceptable, es decir, el tiempo que tarda en secarse al tacto, es preferente menos de aproximadamente dos minutos.

El componente d) se emplea habitualmente en una cantidad adecuada con el fin de impartir las propiedades que se han indicado anteriormente. El componente d) está presente en la composición de acuerdo con la presente invención en una cantidad de un 60 a un 80 % p/p, más preferentemente de un 65 a un 75 p/p, e incluso más preferentemente de aproximadamente un 70 % p/p de la composición total. De acuerdo con una realización de la invención, la composición consiste en a) de un 9,5 a un 10,5 % en peso de terbinafina HCl, b) de un 0,2 a un 0,4 % en peso de hidroxipropil quitosano, c) de un 18 a un 30 % en peso de agua purificada y d) de un 65 a un 75 % en peso de etanol.

De acuerdo con una realización adicional de la invención, la composición consiste en a) aproximadamente un 10 % en peso de terbinafina HCl, b) aproximadamente un 0,3 % en peso de hidroxipropil quitosano, c) aproximadamente un 19,7 % en peso de agua purificada y d) aproximadamente un 70 % en peso de etanol.

Para los fines de la presente invención, la expresión "que consiste básicamente en" significa que la composición reivindicados, además de los componentes a), b), c) y d), puede contener opcionalmente otros excipientes y/o adyuvantes que, sin embargo, no deberían estar presentes en cantidades mayores de un 8 % p/p con respecto a la composición; excluyéndose los plastificantes y/o los potenciadores de la penetración de tales excipientes y/o adyuvantes opcionales adicionales.

De acuerdo con una realización adicional, la composición de la presente invención consiste en los componentes a), b), c) y d), cuyos porcentajes suman por lo tanto 100.

La composición de la presente invención se ilustra mediante, pero no se limita a, los siguientes ejemplos. Todas las cantidades en % son % p/p.

#### EJEMPLO 1

Se prepararon los lotes P-13-004, P-13-005, P-13-008 y P-13-009 siguiendo la enseñanza de la presente invención y tienen las siguientes composiciones en % p/p:

| Ingrediente             | Número de lote                     |                                    |
|-------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
|                         | <i>P-13-004</i><br><i>P-13-008</i> | <i>P-13-005</i><br><i>P-13-009</i> |
| Terbinafina HCl         | 5,0                                | 10,0                               |
| Hidroxipropil quitosano | 0,3                                | 0,3                                |
| Etanol al 96 %          | 70,0                               | 70,0                               |
| Agua                    | 24,7                               | 19,7                               |

*Preparación*

- 5 Las formulaciones se preparan mediante el uso de un vaso cerrado adecuado provisto de un agitador. A este vaso se añaden el etanol, el agua y la terbinafina HCl para formar una mezcla homogénea. Después de eso, se añade el hidroxipropil quitosano y la mezcla resultante se agita hasta su disolución.

EJEMPLO 2 (comparativo)

- 10 Se prepararon los lotes P-13-006, P-13-007, P-13-010 y P-13-011 siguiendo la divulgación del documento de Patente WO02/07683A1 y tienen las siguientes composiciones en % p/p:

| Ingrediente             | Número de lote                     |                                    |
|-------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
|                         | <i>P-13-006</i><br><i>P-13-010</i> | <i>P-13-007</i><br><i>P-13-011</i> |
| Terbinafina HCl         | 5,0                                | 10,0                               |
| Hidroxipropil quitosano | 0,3                                | 0,3                                |
| Etanol al 96 %          | 73,0                               | 73,0                               |
| Agua                    | 16,0                               | 11,0                               |
| Acetato de etilo        | 4,0                                | 4,0                                |
| Alcohol cetosteárico    | 1,0                                | 1,0                                |

15 *Preparación*

Las formulaciones se preparan mediante el uso de un vaso cerrado adecuado provisto de un agitador. A este vaso se añaden el etanol, acetato de etilo, alcohol cetosteárico, la terbinafina HCl y el agua para formar una mezcla homogénea. Después de eso, se añade hidroxipropil quitosano y la mezcla resultante se agita hasta su disolución.

20 EJEMPLO 3

- 25 Las formulaciones preparadas de acuerdo con el Ejemplo 1 (lote P-13-008 y lote P-13-009) y las preparadas de acuerdo con el Ejemplo 2 (lote P-13-010 y lote P-13-011) se almacenaron a las temperaturas prescritas (5 °C y 10 °C) durante al menos 1 hora.

Se tomaron imágenes de las muestras antes y después del tiempo de exposición a cada temperatura para evaluar el aspecto de la solución y se informan en las Figuras 1 y 2. Las observaciones se resumen en la Tabla 1.

## 30 Tabla 1:

| Número de lote | T = 5 °C                  | T = 10 °C                 |
|----------------|---------------------------|---------------------------|
| P-13-008       | Solución transparente     | Solución transparente     |
| P-13-009       | Solución transparente     | Solución transparente     |
| P-13-010       | Floculado de color blanco | Floculado de color blanco |
| P-13-011       | Floculado de color blanco | Solución opalescente      |

Como se puede observar fácilmente, las soluciones de la presente invención (lote P-13-008 y lote P-13-009) son superiores a las soluciones preparadas siguiendo la divulgación del documento de Patente WO02/07683A1 (lote P-

13-010 y lote P-13-011) si se exponen a temperaturas por debajo de 10 °C, dado que no se observa ningún floculado de color blanco. La ausencia del floculado de color blanco permite que las formulaciones preparadas siguiendo la enseñanza de la presente invención se transporten sin la necesidad de un entorno de temperatura controlada durante la estación fría.

5

EJEMPLO 4

Las formulaciones preparadas de acuerdo con el Ejemplo 1 (lote P-13-004 y lote P-13-005) y preparadas de acuerdo con el Ejemplo 2 (lote P-13-006 y lote P-13-007) se sometieron a un estudio de estabilidad acelerada a una temperatura mayor de 40 °C durante una semana en una cámara de almacenamiento de temperatura controlada para evaluar la estabilidad tecnológica.

10

Se tomaron imágenes de las muestras, que se informan en las figuras 3 y 4, antes y después del tiempo de exposición para evaluar el color de la solución, de acuerdo con la Farmacopea Europea (monografía 2.2.2, método II, 7ª edición - 7.0) para la serie del color amarillo (Y) y la serie de los colores pardo-amarillo (BY). De acuerdo con la monografía citada de la Farmacopea Europea, se informan los colores de las soluciones en una escala de 7 puntos, donde Y1 corresponde al color amarillo más intenso e Y2, Y3, etc., corresponden a un color amarillo gradualmente menos intenso, donde Y7 es el color menos amarillo, y ningún color amarillo es comparable al agua. De forma similar, BY1 corresponde al color pardo amarillo más intenso y BY7 es el color pardo menos intenso. Ningún color pardo amarillo es comparable al agua. Usando tubos idénticos de vidrio incoloro, transparente y neutro con una base plana y un diámetro interno de 15 mm a 25 mm, el líquido que se examina se comparó con agua o la solución de color de referencia. Los colores se compararon con luz de día difundida, vistos verticalmente frente a un fondo de color blanco.

15

20

25 Los resultados se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2

| Número de lote | t0      | t =1 semana |
|----------------|---------|-------------|
| P-13-004       | Y7; BY7 | Y7; BY7     |
| P-13-005       | Y7; BY7 | Y7; BY7     |
| P-13-006       | Y7; BY7 | Y6; BY6     |
| P-13-007       | Y7; BY7 | Y5; BY5     |

Conclusiones. Las soluciones preparadas de acuerdo con la enseñanza de la presente invención (lote P-13-004 y lote P-13-005) son superiores a las soluciones preparadas siguiendo la divulgación del documento de Patente WO02/07683A1 (lote P-13-006 y lote P-13-007) si se exponen a una temperatura mayor de 40 °C, dado que no se observa ninguna decoloración. La ausencia de la decoloración permite que las formulaciones preparadas siguiendo la enseñanza de la presente invención eviten la necesidad de almacenarse a una temperatura controlada.

30

EJEMPLO 5

Se preparan formulaciones de laca de uñas que tienen las siguientes composiciones en peso:

|                         |        |        |        |        |        |        |
|-------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| terbinafina HCl         | 1 %    | 2 %    | 4 %    | 5 %    | 8 %    | 10,0 % |
| hidroxipropil quitosano | 0,3 %  | 0,3 %  | 0,3 %  | 0,3 %  | 0,3 %  | 0,3 %  |
| agua purificada         | 28,7 % | 27,7 % | 25,7 % | 24,7 % | 21,7 % | 19,7 % |
| etanol                  | 70,0 % | 70,0 % | 70,0 % | 70,0 % | 70,0 % | 70,0 % |

Las formulaciones se preparan mediante el uso de un vaso cerrado adecuado provisto de un agitador. A este vaso se añaden el etanol, el agua desionizada y la terbinafina HCl para formar una mezcla. Después de eso, se añade el hidroxipropil quitosano y la mezcla resultante se agita hasta su disolución.

40

Las composiciones de laca de uñas obtenidas tienen un aspecto transparente y homogéneo y son perfectamente transparentes e incoloras incluso después de un almacenamiento prolongado.

45

EJEMPLO 6 (Actividad *in vitro*)

Se diseñó un estudio de onicomycosis experimental *in vitro* para evaluar la actividad preventiva y curativa de las composiciones que contienen terbinafina HCl en un 1 %, un 4 % y un 8 % de conformidad con el Ejemplo 5. Las composiciones se compararon con un control sin tratar y con un placebo. Se usaron aislados de *Trichophyton*

50

5 *rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* var. *interdigitale* (2 cepas) y *Microsporum canis* como organismos de ensayo. Se utilizaron cortes de pezuñas bovinas de animales de ambos sexos, con edades entre 8 y 12 meses como modelos de uñas humanas. Para evaluar la actividad preventiva de la onicomicosis de las composiciones, se insertaron fragmentos de uñas bovinas de 70 mm de espesor, previamente sumergidas en las diferentes  
 10 formulaciones antifúngicas y se dejaron secar al aire, en el medio de agar de placas de Petri inoculadas con los aislamientos clínicos y se incubaron hasta 21 días, con observaciones semanales y trasplantes semanales en placas estériles para la confirmación del crecimiento. Para evaluar la actividad curativa de la onicomicosis de las composiciones, se insertaron fragmentos de uña bovina de 120 mm de espesor en placas previamente inoculadas con los aislados clínicos y se incubaron hasta 21 días. Las uñas cubiertas por micelio se trataron con las diferentes  
 15 formulaciones y con el placebo o se dejaron sin tratar, se transfirieron a placas de medio de agar estériles y se incubaron hasta 21 días con observación semanal. Los resultados obtenidos en el estudio demostraron que se obtuvo un crecimiento completo y sostenido de los hongos en las uñas con control negativo y con placebo. La aplicación de las composiciones de un 1 %, un 4 % y un 8 % en las uñas no infectadas fue capaz de prevenir el crecimiento fúngico (Tabla 3). No se observó ningún crecimiento fúngico en las uñas cubiertas por micelio y tratadas posteriormente con las composiciones que contienen terbinafina HCl en un 1 %, un 4 % y un 8 % de conformidad con el Ejemplo 5 en todas las concentraciones sometidas a ensayo, lo que demuestra también una actividad curativa del producto (Tabla 4).

20 Tabla 3 - Actividad preventiva *in vitro* de las composiciones que contienen terbinafina HCl al 1 %, 4 % y 8 % de conformidad con el Ejemplo 5 en un modelo experimental de onicomicosis *in vitro*

| SUSTANCIA              | CEPA                     | ANILLO MEDIO° (mm) DESPUÉS DE DÍAS |    |    |    |    |    |    | CRECIMIENTO DESPUÉS DE TRASPLANTE EN EL DÍA |     |     |
|------------------------|--------------------------|------------------------------------|----|----|----|----|----|----|---|-----|-----|
|                        |                          | 3                                  | 6  | 9  | 12 | 15 | 18 | 21 | 7*  | 14* | 21* |
| Terbinafina HCl al 1 % | <i>T. mentagrophytes</i> | 24                                 | 24 | 7  | 0  | 0  | 0  | 0  | -   | -   | -   |
|                        | <i>T. mentagrophytes</i> | >                                  | >  | >  | >  | >  | >  | >  | -   | -   | -   |
|                        | <i>T. rubrum</i>         | >                                  | >  | >  | >  | >  | >  | >  | -   | -   | -   |
|                        | <i>M. canis</i>          | >                                  | >  | >  | >  | >  | >  | >  | -   | -   | -   |
| Terbinafina HCl al 4 % | <i>T. mentagrophytes</i> | 26                                 | 28 | 16 | 12 | 10 | 8  | 5  | -   | -   | -   |
|                        | <i>T. mentagrophytes</i> | >                                  | >  | >  | >  | >  | >  | >  | -   | -   | -   |
|                        | <i>T. rubrum</i>         | >                                  | >  | >  | >  | >  | >  | >  | -   | -   | -   |
|                        | <i>M. canis</i>          | >                                  | >  | >  | >  | >  | >  | >  | -   | -   | -   |
| Terbinafina HCl al 8 % | <i>T. mentagrophytes</i> | 37                                 | 36 | 29 | 28 | 25 | 23 | 23 | -   | -   | -   |
|                        | <i>T. mentagrophytes</i> | >                                  | >  | >  | >  | >  | >  | >  | -   | -   | -   |
|                        | <i>T. rubrum</i>         | >                                  | >  | >  | >  | >  | >  | >  | -   | -   | -   |
|                        | <i>M. canis</i>          | >                                  | >  | >  | >  | >  | >  | >  | -   | -   | -   |
| Control sin tratar     | <i>T. mentagrophytes</i> | 0                                  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | +   | +   | +   |
|                        | <i>T. mentagrophytes</i> | 0                                  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | +   | +   | +   |
|                        | <i>T. rubrum</i>         | 0                                  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | +   | +   | +   |
|                        | <i>M. canis</i>          | 0                                  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | +   | +   | +   |
| Placebo                | <i>T. mentagrophytes</i> | 0                                  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | +   | +   | +   |
|                        | <i>T. mentagrophytes</i> | 0                                  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | +   | +   | +   |
|                        | <i>T. rubrum</i>         | 0                                  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | +   | +   | +   |
|                        | <i>M. canis</i>          | 0                                  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | +   | +   | +   |

O = valor medio de 4 valores  
 + = crecimiento; - = sin crecimiento  
 > = anillo mayor de 40 mm  
 \* la presencia o ausencia de crecimiento fúngico se evaluó 3 semanas después del trasplante

Tabla 4 - Actividad curativa *in vitro* de las composiciones que contienen terbinafina HCl al 1 %, 4 % y 8 % de conformidad con el Ejemplo 5 en un modelo experimental de onicomicosis *in vitro*

| SUSTANCIA              | CEPA                     | Retirada de uñas sin tratar después de semanas: |    |    |                              |    |    |                              |    |    |   |
|------------------------|--------------------------|---|----|----|------------------------------|----|----|------------------------------|----|----|---|
|                        |                          | 1   |    |    | 2                            |    |    | 3                            |    |    |   |
|                        |                          | Crecimiento* después de días                    |    |    | Crecimiento* después de días |    |    | Crecimiento* después de días |    |    |   |
|                        |                          | 7   | 14 | 21 | 7                            | 14 | 21 | 7                            | 14 | 21 |   |
| Terbinafina HCl al 1 % | <i>T. mentagrophytes</i> | -   | -  | -  | -                            | -  | -  | -                            | -  | -  | - |
|                        | <i>T. mentagrophytes</i> | -   | -  | -  | -                            | -  | -  | -                            | -  | -  | - |
|                        | <i>T. rubrum</i>         | -   | -  | -  | -                            | -  | -  | -                            | -  | -  | - |
|                        | <i>M. canis</i>          | -   | -  | -  | -                            | -  | -  | -                            | -  | -  | - |
| Terbinafina HCl al 4 % | <i>T. mentagrophytes</i> | -   | -  | -  | -                            | -  | -  | -                            | -  | -  | - |
|                        | <i>T. mentagrophytes</i> | -   | -  | -  | -                            | -  | -  | -                            | -  | -  | - |
|                        | <i>T. rubrum</i>         | -   | -  | -  | -                            | -  | -  | -                            | -  | -  | - |
|                        | <i>M. canis</i>          | -   | -  | -  | -                            | -  | -  | -                            | -  | -  | - |
| Terbinafina HCl al 8 % | <i>T. mentagrophytes</i> | -   | -  | -  | -                            | -  | -  | -                            | -  | -  | - |
|                        | <i>T. mentagrophytes</i> | -   | -  | -  | -                            | -  | -  | -                            | -  | -  | - |
|                        | <i>T. rubrum</i>         | -   | -  | -  | -                            | -  | -  | -                            | -  | -  | - |
|                        | <i>M. canis</i>          | -   | -  | -  | -                            | -  | -  | -                            | -  | -  | - |
| Control sin tratar     | <i>T. mentagrophytes</i> | +   | +  | +  | +                            | +  | +  | +                            | +  | +  | + |
|                        | <i>T. mentagrophytes</i> | +   | +  | +  | +                            | +  | +  | +                            | +  | +  | + |
|                        | <i>T. rubrum</i>         | +   | +  | +  | +                            | +  | +  | +                            | +  | +  | + |
|                        | <i>M. canis</i>          | +   | +  | +  | +                            | +  | +  | +                            | +  | +  | + |
| Placebo                | <i>T. mentagrophytes</i> | -   | +  | +  | +                            | +  | +  | +                            | +  | +  | + |
|                        | <i>T. mentagrophytes</i> | -   | +  | +  | +                            | +  | +  | +                            | +  | +  | + |
|                        | <i>T. rubrum</i>         | +   | +  | +  | +                            | +  | +  | +                            | +  | +  | + |
|                        | <i>M. canis</i>          | +   | +  | +  | +                            | +  | +  | +                            | +  | +  | + |

\* crecimiento fúngico en la uña tratada

**EJEMPLO 7 (Resultados clínicos - administración tópica una vez a la semana)**

5 Se llevó a cabo una evaluación de la eficacia en pacientes con onicomicosis de leve a moderada debida a dermatofitos tratada con las composiciones que se describen en la presente invención. Los pacientes fueron aleatorizados en tres grupos, tratados en paralelo durante 24 semanas con las composiciones de terbinafina HCl al 10 % o 5 % del Ejemplo 5. La composición de terbinafina HCl al 10 % se aplicó una vez al día (10 % de o.d., n = 19) o una vez a la semana (10 % de o.w., n = 20) y la composición de terbinafina HCl al 5 % se aplicó una vez al día (5 % de o.d., n = 18). La eficacia se midió en términos de disminución del área de la uña afectada al final del tratamiento en comparación con el valor basal y los resultados se compararon con los de un grupo que recibió la composición del Ejemplo 5, que contenía una concentración más baja de terbinafina HCl (1-2 %, n = 31).

10

En general, se incluyeron 88 pacientes en el análisis de eficacia. El objetivo de la investigación fue comparar la disminución del área afectada de la uña entre el 1-2 % de o.d. y 5 % de o.d., 10 % de o.d., 10 % de o.w. juntos. Un objetivo adicional fue evaluar el régimen de dosis que fue el más eficaz.

5 Las imágenes del área afectada de las uñas de los pies fueron evaluadas por un investigador independiente cegado y la planimetría se midió mediante un análisis por formación de imágenes computarizado. La proporción de área de la uña afectada/área de la uña total en los diferentes puntos de tiempo se eligió como parámetro de eficacia.

10 La proporción de área de la uña afectada se redujo en un 11,1 % al final del tratamiento en comparación con la línea de base en el grupo mixto de pacientes a los que se les administró composiciones de terbinafina HCl al 5 y 10 %, mientras que no se observó ningún efecto en el grupo de tratamiento del 1-2 % de o.d. de (+ 2,4 %), siendo la diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,001$ , ANCOVA).

15 Además, se llevó a cabo un análisis de comparación por pares entre los diferentes regímenes de dosis. Se observó una interacción estadísticamente significativa entre los regímenes de dosis en la disminución del área afectada de la uña después de 24 semanas: la diferencia fue estadísticamente significativa entre el 10 % de o.w. y el 1-2 % de o.d. (-12,8 % frente a +2,4 %,  $p = 0,0383$ ) y entre el 5 % de o.d. y el 1-2 % de o.d. (-11,1 % frente a +2,4 %,  $p = 0,0254$ ). La diferencia entre el 10 % de o.d. y el 1-2 % de o.d. (-9,7 % frente a +2,4 %) no fue significativa. Estos resultados indican que las composiciones del Ejemplo 1 con concentraciones más altas de terbinafina HCl fueron superiores a las concentraciones más bajas en términos de eficacia en el tratamiento de la onicomicosis. Sorprendentemente, los mejores resultados se obtuvieron cuando la composición que tenía un contenido del 10 % de terbinafina HCl se aplicó una vez a la semana.

25 EJEMPLO 8 (Tolerabilidad dérmica en ratas)

Se prepararon dos formulaciones de laca de uñas que tienen las siguientes composiciones en peso:

| Ingrediente             | Composición A | Composición B |
|-------------------------|---------------|---------------|
| terbinafina HCl         | 10,0 %        | 15,0 %        |
| hidroxipropil quitosano | 0,3 %         | 2,0 %         |
| agua purificada         | 19,7 %        | 13,0 %        |
| etanol                  | 70,0 %        | 70,0 %        |

30 Se investigó la tolerabilidad dérmica de las dos composiciones en ratas de ambos sexos en dos estudios de 28 días idénticos. El producto se aplicó diariamente y se cubrió con un vendaje semioclusivo y se dejó durante un periodo de exposición de 6 horas. El procedimiento se repitió diariamente durante los 28 días.

Se examinó la tolerabilidad en términos de aparición y gravedad de cambios dérmicos.

35 Después de la aplicación de la composición A, que contenía un 10 % de terbinafina y un 0,3 % de hidroxipropil quitosano, solo se experimentaron algunos hallazgos adversos dérmicos locales leves (enrojecimiento, costras y descamación).

40 Después de la aplicación de la composición B, que contenía un 15 % de terbinafina HCl y un 2,0 % de hidroxipropil quitosano, se observaron los siguientes efectos adversos locales: úlceras/erosiones, formación de costras, hiperplasia epitelial, infiltrados de células inflamatorias, fibrosis y paraqueratosis, con mayor gravedad y tasa en animales hembras.

En conclusión, la composición A se toleró mejor en el ensayo de animales en comparación con la composición B.

45 EJEMPLO 9 (Estabilidad acelerada)

50 Las formulaciones preparadas de acuerdo con la enseñanza de la presente invención de conformidad con el Ejemplo 1 (lote P-13-004 y lote P-13-005) y las formulaciones preparadas siguiendo la divulgación del documento de Patente WO02/07683A1 de conformidad con el Ejemplo 2 (lote P-13-006 y lote P-13-007) se sometieron a un estudio de estabilidad acelerado a una temperatura mayor de 40 °C durante una semana en una cámara de almacenamiento de temperatura controlada para evaluar la estabilidad tecnológica.

55 La viscosidad se determinó usando un viscosímetro de nivel suspendido de tamaño número 1, de acuerdo con la Farmacopea Europea (7ª edición, monografía 2.2.9), a una temperatura de  $25 \pm 0,1$  °C. El viscosímetro de nivel suspendido se llenó como se describe en la referencia citada usando una cantidad de líquido apropiada (aproximadamente 17 ml).

El tiempo requerido para que el nivel del líquido caiga desde la marca E a la marca F se midió con un cronómetro; la media de las tres lecturas se usó como el tiempo de flujo del líquido que se examina.

La viscosidad cinemática  $\eta$ , expresada en milpascales x segundos (mPa·s) se calculó usando la fórmula:

5

$$v = kt$$

donde

10  $k$  = constante del viscosímetro, expresada en milímetros cuadrados por segundo al cuadrado y determinada usando un líquido de calibración de viscosímetro adecuado

$t$  = tiempo de flujo, en segundos, del líquido que se examina. Los datos de viscosidad cinemática recogidos en el punto de inicio ( $t_0$ , es decir, antes de la exposición a temperatura mayor de 40 °C) se compararon con los datos obtenidos después de 2 semanas de exposición a una temperatura mayor de 40 °C en términos de % de diferencia.

15

Para los fines de la presente invención, una pérdida de viscosidad aceptable significa que la diferencia en % de la viscosidad, calculada por referencia al punto de inicio, no debería exceder el valor de un 10 %.

20 Los resultados se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5

| Número de lote | Viscosidad cinemática (mPa·s) |                 | % de diferencia |
|----------------|-------------------------------|-----------------|-----------------|
|                | $t_0$                         | $t = 2$ semanas |                 |
| P-13-004       | 375,17                        | 353,40          | -5,8036         |
| P-13-005       | 396,37                        | 363,75          | -8,2305         |
| P-13-006       | 645,40                        | 558,64          | -13,443         |
| P-13-007       | 650,07                        | 557,67          | -14,213         |

25 Conclusiones. Las formulaciones preparadas siguiendo la enseñanza de la presente invención (lote P-13-004 y lote P-13-005) son superiores a las formulaciones preparadas siguiendo la divulgación del documento de Patente WO02/07683A1 (lote P-13-006 y lote P-13-007) si se exponen a una temperatura mayor de 40 °C, dado que se observa una pérdida de viscosidad aceptable. La pérdida de viscosidad aceptable conduce a una estabilidad tecnológica superior.

30 EJEMPLO 10 (Tiempo de secado)

Las formulaciones preparadas de acuerdo con la enseñanza de la presente invención de conformidad con el Ejemplo 1 (lote P-13-004 y lote P-13-005) y las formulaciones preparadas siguiendo la divulgación del documento de Patente WO02/07683A1 de conformidad con el Ejemplo 2 (lote P-13-006 y lote P-13-007) se compararon para evaluar el tiempo de secado una vez aplicadas a las uñas, es decir, el tiempo que tarda el disolvente en evaporarse para dejar una superficie seca. El tiempo de evaporación se calculó mediante la medida de la pérdida de peso a lo largo del tiempo de un portaobjetos de vidrio después de la aplicación de una cantidad dada de la formulación sobre una superficie dada, llevado a cabo a través de una cobertura de plástico aplicada sobre el vidrio. Se aplicaron cinco microlitros de la formulación en una superficie de 2 cm<sup>2</sup>. Los experimentos se llevaron a cabo a temperatura ambiente. Se tomaron tres mediciones para cada lote y el valor medio se usó para el cálculo. El tiempo de evaporación se alcanzó cuando se perdió al menos un 80 % del peso de inicio. Los resultados se resumen en la Tabla 6.

40

Tabla 6: tiempo de evaporación

| Número de lote | Tiempo de evaporación (segundos) |
|----------------|----------------------------------|
| P-13-004       | 65                               |
| P-13-005       | 70                               |
| P-13-006       | 145                              |
| P-13-007       | 100                              |

45

A partir de los resultados indicados anteriormente, las formulaciones de la presente invención (lote P-13-004 y lote P-13-005) son superiores a las formulaciones preparadas siguiendo la divulgación del documento de Patente

WO02/07683A1 (lote P-13-006 y lote P-13-007) en que el tiempo de secado es menor, llevando a cabo de ese modo una forma de aplicación agradable para el usuario: el usuario necesita esperar un periodo de tiempo corto para permitir que la formulación se seque antes de usar sus manos/pies en las operaciones diarias habituales.

5 EJEMPLO 11 (Resultados clínicos - administración tópica una vez a la semana con periodo de ataque)

10 Se llevó a cabo un estudio paralelo, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego dentro de la frecuencia de la administración, controlado por vehículo, para encontrar la dosis, en pacientes con onicomycosis dermatofítica leve a moderada (onicomycosis subungueal lateral distal, definida como 25 %-60 % de compromiso clínico de la uña objetivo, sin dermatofitomas o compromiso de matriz/lúnula) aleatorizados para solicitar 52 semanas uno de los siguientes regímenes de tratamiento:

- 15 1) terbinafina HCl al 10 % una vez al día de conformidad con el Ejemplo 1 durante toda la duración del tratamiento (10 % de o.d. de P-3058, n = 93),
- 2) terbinafina al 10 % una vez al día de conformidad con el Ejemplo 1 durante el primer mes, seguido de terbinafina al 10 % una vez por semana hasta el final del período de tratamiento, (10 % de o.w. de P-3058, n = 91),
- 3) terbinafina HCl al 5 % una vez al día de conformidad con el Ejemplo 1 (5 % de o.d. de P-3058, n = 94),
- 20 4) Vehículo, que no contiene ninguna cantidad de terbinafina ni ningún otro agente antifúngico (n = 92:58 o.d. y 34 o.w.).

25 El período de tratamiento fue seguido por 24 semanas de seguimiento. El objetivo de la investigación fue evaluar el efecto de las diferentes dosis del producto P-3058 en investigación en comparación con el vehículo en el tratamiento de la onicomycosis al final del seguimiento (semana 76).

30 El objetivo principal de eficacia fue la proporción de pacientes que lograron una "tasa de respuesta" al final del período de lavado (semana 76), definida como un parámetro compuesto por  $\leq 10$  % de compromiso clínico de la uña objetivo y cura micológica (examen microscópico negativo de KOH y cultivo negativa). El punto final de eficacia secundario clave fue la proporción de pacientes que lograron una "cura completa" definida como un parámetro compuesto por un 0 % de compromiso clínico de la uña objetivo y la cura micológica (examen microscópico negativo de KOH y cultivo negativo) en diferentes momentos durante la fase de tratamiento así como durante el período de lavado.

35 En general, se incluyeron 370 pacientes en el análisis de eficacia (población MITT). En la línea de base, el porcentaje del área afectada de uñas de los pies fue en promedio de un 40,7 % (mín: 14, máx: 70).

40 Los resultados fueron los siguientes: en lo que respecta al criterio de valoración principal de eficacia, al final del seguimiento (semana 76), la tasa de pacientes que respondieron fue: un 16,13 % en un 10 % o.d. de P-3058, un 15,96 % en un 5 % o.d. de P-3058, un 23,08 % en un 10 % o.w. de P-3058, un 20,65 % en el grupo de vehículo. En lo que respecta al criterio de valoración principal de eficacia secundaria, al final del seguimiento (semana 76), las tasas de pacientes curados por completo fueron: un 8,6 % en un 10 % o.d. de P-3058, un 7,45 % en un 5 % o.d. de P-3058, un 10,99 % en un 10 % o.w. de P-3058, un 6,52 % en el grupo de vehículo.

45 Sorprendentemente, tanto en los objetivos de eficacia primarios como en los secundarios, el grupo de pacientes tratados con la composición de terbinafina al 10 % o.w. de acuerdo con la presente invención tuvo la tasa de éxito más alta en comparación con los regímenes de tratamiento de un 10 % y 5 % de o.d.

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición que comprende al menos un 9 % en peso de terbinafina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, hidroxipropil quitosano, un alcohol inferior y agua para su uso en el tratamiento de onicomycosis en un paciente, en la que dicha composición se aplica a las áreas afectadas de dicho paciente una vez por semana.
2. Una composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que un periodo de tratamiento de dosis de ataque precede la aplicación semanal.
3. Una composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el periodo de tratamiento de dosis de ataque comprende la aplicación diaria durante un periodo de tiempo de dos semanas hasta dos meses.
4. Una composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el periodo de tratamiento de dosis de ataque comprende aplicación diaria durante un mes.
5. Una composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la terbinafina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma está presente en una cantidad de un 9,5 % a un 10,5 % en peso.
6. Una composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho alcohol inferior es etanol.
7. Una composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha sal farmacéuticamente aceptable es terbinafina HCl.
8. Una composición que consiste básicamente en:
- a) terbinafina y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una cantidad de un 9 a un 11 % en peso de la composición,
  - b) hidroxipropil quitosano en una cantidad de un 0,1 a un 0,6 % en peso de la composición,
  - c) agua en una cantidad de un 10,0 a un 40,0 % en peso de la composición,
  - d) al menos un alcohol inferior en una cantidad de un 60 a un 80 % en peso de la composición.
9. La composición de la reivindicación 8, en la que el componente a) es terbinafina HCl.
10. La composición de la reivindicación 8, en la que el componente b) está presente en una cantidad de un 0,2 a un 0,4 % en peso de la composición.
11. La composición de la reivindicación 8, en la que el componente c) está presente en una cantidad de un 18 a un 30 % en peso de la composición.
12. La composición de la reivindicación 8, en la que el componente d) se selecciona entre etanol, propanol, isopropanol, butanol y las mezclas de los mismos.
13. La composición de la reivindicación 12, en la que el componente d) es etanol.
14. La composición de la reivindicación 8, que consiste en a) de un 9,5 a un 10,5 % en peso de terbinafina HCl, b) de un 0,2 a un 0,4 % en peso de hidroxipropil quitosano, c) de un 18 a un 30 % en peso de agua purificada y d) de un 65 a un 75 % en peso de etanol.
15. La composición de la reivindicación 14, que consiste en a) aproximadamente un 10 % en peso de terbinafina HCl, b) aproximadamente un 0,3 % en peso de hidroxipropil quitosano, c) aproximadamente un 19,7 % en peso de agua purificada y d) aproximadamente un 70 % en peso de etanol.
16. La composición de la reivindicación 8, en la que está en forma de una laca de uñas.
17. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8-16 para su uso en el tratamiento de onicomycosis.
18. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 17, en la que la composición se aplica una vez por semana.
19. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 17, en la que la composición se aplica una vez al día durante el primer mes, y a continuación una vez por semana hasta el final del tratamiento.

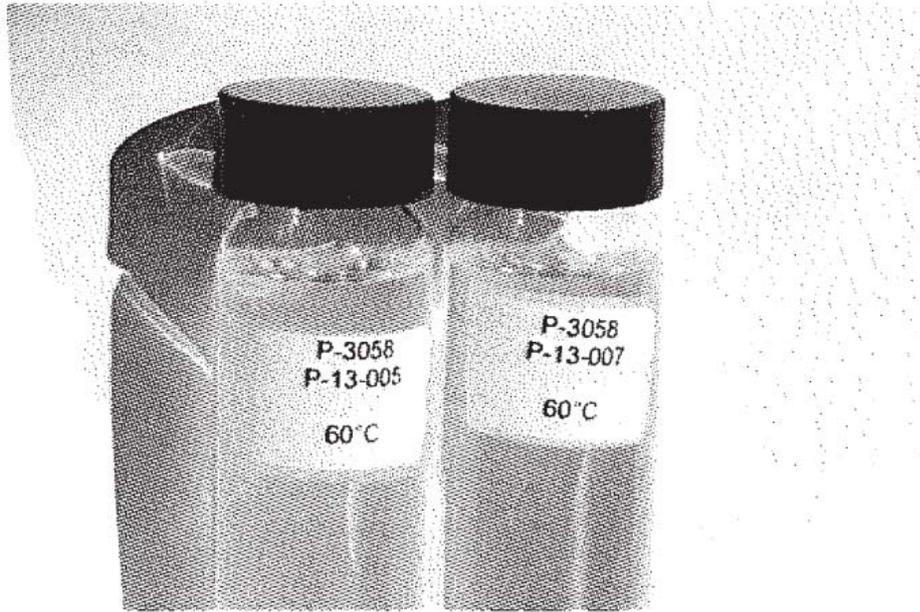
**Figura 1:** lotes P-13-008, P-13-009, P-13-010 y P-13-011 antes de la exposición a 5 °C



**Figura 2:** lotes P-13-008, P-13-009, P-13-010 y P-13-011 después de la exposición a 5 °C durante 1 hora.



**Figura 3:** lotes P-13-005 y P-13-007 después de exposición de 1 semana a una temperatura mayor de 40 °C.



**Figura 4:** lotes P-13-004 y P-13-006 después de exposición de 1 semana a una temperatura mayor de 40 °C.

