

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 149**

51 Int. Cl.:
A61K 9/107 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61P 31/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09723439 .7**
96 Fecha de presentación: **17.03.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2278956**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.02.2011**

54 Título: **FORMULACIÓN ANTIVÍRICA.**

30 Prioridad:
17.03.2008 EP 08152862
18.09.2008 JP 2008238844

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.01.2012

73 Titular/es:
Medivir AB
P.O. Box 1086
141 22 Huddinge, SE

72 Inventor/es:
LARSSON, Torbjorn

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 372 149 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 antivírica

Campo de la técnica

5 La presente invención se refiere a formulaciones antivíricas tópicas adecuadas para aplicación orofacial o genital y que comprende un agente antivírico acíclico de guanosina. La invención se refiere además al tratamiento o profilaxis de enfermedades producidas por el herpesvirus usando dichas formulaciones y a su preparación.

Técnica anterior

10 Los análogos nucleosídicos de guanosina como aciclovir, panciclovir u omaciclovir son eficaces contra varios herpesvirus, tales como el herpes simple de tipo 1 o 2, en experimentos de cultivo celular. No obstante, estos agentes son muy difíciles de formular en los vehículos tópicos convencionales.

Inicialmente, el aciclovir tópico fue aprobado para comercializar como pomada, aunque las pruebas de su eficacia eran escasas y las primeras publicaciones mostraban resultados variables (Worrall 1991 Can. Fam. Physician 37:92-98).

15 La solicitud de patente europea nº EP 44543 se refiere a formulaciones de aceite en agua del agente antivírico nucleosídico acíclico aciclovir y describe que para una penetración tópica eficaz es necesario que el vehículo comprenda al menos un 30 por ciento en peso, preferentemente al menos un 40 por ciento en peso, de propilenglicol. Esta formulación, denominada formulación MAC, forma la base de la preparación de aciclovir tópico más comercializada.

20 En Spruance y col. 2002 Antimicrob. Agents Chemother. 46(7) 2238-2243 se publican ensayos clínicos de fase 3 que siguen un protocolo sólido y moderno para aciclovir en la formulación MAC. Los ensayos fueron ensayos a gran escala, aleatorizados y controlados con placebo. En el primero estudio con 686 pacientes tratados, se redujo la duración del episodio en 0,5 días (10 %, P= 0,007) y la duración del dolor por la lesión se redujo en 0,3 días (9 %, P= 0,017). En el segundo estudio (699 pacientes tratados), se redujo la duración del episodio en 0,6 días (12%, P= 0,006) y la duración del dolor por la lesión se redujo en 0,4 días (11%, P= 0,014).

25 Spruance también comenta los resultados casi idénticos obtenidos para el análogo cíclico de la guanosina penciclovir (reducción del tiempo de curación en 0,7 días, reducción del tiempo hasta la desaparición del dolor 0,6 días).

30 Claramente, estas reducciones son modestas. No obstante, crucialmente, el profesor Spruance publica "ACV cream did not prevent the development of classical lesions". En otras palabras, aunque aciclovir en el vehículo de crema tenía algún efecto al curar las lesiones de tipo calentura con más rapidez y con menos dolor, no pudo evitar que salieran más lesiones de tipo calentura, incluso cuando se aplicó en las etapas prodrómicas, 5 veces al día durante 4 días. El fenómeno de la prevención inducida por el tratamiento de las lesiones también se denomina "lesiones abortadas" y representa el santo grial del tratamiento del herpes simple.

35 Trottet y col. 2005 Int. J. Pharm. 304:63-71 describe un análisis de la liberación de aciclovir a partir de formulaciones con un contenido variable de propilenglicol. Los autores han descubierto que la formulación con un 40 % de propilenglicol liberaba 10 veces más aciclovir que la formulación casi idéntica pero que sólo contiene un 15 % de propilenglicol.

40 Se han efectuado varios intentos para mejorar el rendimiento de las formulaciones tópicas de aciclovir, por ejemplo el documento WO94/15614 (vehículo de oleato de álcali), el documento WO90/03163 (vehículo de éster de colina), el documento WO94/05258 (vehículo de formiato de glicerol), los documentos WO96/35412 y WO98/02184 (vehículos de fosfolípido), el documento WO97/34607 (vehículo de éter de dietilenglicolmonoetilo). No obstante, hasta donde conocen los inventores, no se ha conseguido ninguna mejora en lesiones abortadas.

Más recientemente se han realizado intentos para transportar mediante iontoforesis el aciclovir tópico hacia el interior de los tejidos dérmicos con el uso de un dispositivo eléctrico manual.

45 La solicitud de patente internacional nº WO91/11187 se refiere a formulaciones tópicas de aceite en agua o acuosas del antivírico de guanosina penciclovir. Estas formulaciones deben comprender al menos un 30 por ciento en peso, preferentemente al menos un 35 por ciento en peso, de propilenglicol. La solicitud de patente europea nº EP 416 739 se refiere a formulaciones tópicas de penciclovir que comprenden al menos un 30 por ciento en peso de propilenglicol y un emulsionante de decilmethylsulfoxido. La solicitud de patente internacional nº WO93/00905 se refiere a formulaciones tópicas de penciclovir que comprenden al menos un 30 por ciento en peso, preferentemente al menos un 35 por ciento en peso, de propilenglicol y un emulsionante cetomacrogol 1000.

El documento WO95/03805 (Wellcome Foundation) describe varios abordajes para formular aciclovir junto con el inhibidor metabólicamente inestable de la ribonucleótido reductasa 2-acetilpiridin-5-[(2-cloroanilino)tiocarbonil] tiocarbonhidrazona (también conocido como BW348U87 o TCH). Como se publica en Safrin y col. 1993 Antimicro.

5 Ag. Chemother. 975-979, los ensayos clínicos de fase II con esta combinación realizados han dado resultados decepcionantes, probablemente debido a la inadecuada liberación del fármaco de estudio en el área afectada mediante la vía de administración tópica. No obstante, estas actividades de co-formulación no parecen haber tenido éxito u GSK, el sucesor de Wellcome, confirmó en una declaración de la empresa realizada el 16 de noviembre de 2000 que se había suspendido el desarrollo.

10 Un abordaje alternativo a la potenciación de la eficacia de los antivíricos tópicos de guanosina se describe en Evans y col. 2002 Antimicrob. Agents Chemother. 46(6) 1870-1874. En esta referencia se describe un ensayo clínico de fase II en un protocolo inducido con UV usando una combinación antivírico/inmunomodulador de 5 % de aciclovir y 1 % de hidrocortisona. El tiempo de curación se redujo en 1,1 días (P= 0,04) y había una tendencia hacia una reducción del tamaño máximo de la lesión (P= 0,07). Evans y col. también realizan en paralelo a otros ensayos clínicos en los que se administra una dosis elevada de famciclovir (el profármaco oral de penciclovir) junto con fluciclovir, un inmunomodulador tópico de glucocorticoides. En estos ensayos, los pacientes que reciben el antivírico y el glucocorticoide experimentaron lesiones abortadas el 41 % del tiempo, mientras que las lesiones abortadas descendieron hasta justo un 8 % en los pacientes que recibieron sólo famciclovir oral.

15 La formulación conjunta de antivíricos de guanosina (habitualmente hidrófilos), tales como aciclovir, con glucocorticoides (habitualmente lipófilos), tales como hidrocortisona, no es sencilla a la luz de las propiedades fisicoquímicas muy diferentes de los principios activos. El corto periodo de validez, las emulsiones inestables y el crecimiento de cristales son frecuentes dificultades cuando se usan formulaciones convencionales de aciclovir en combinación con un glucocorticoide. Para resolver estas dificultades, el documento WO00/29027 divulga una combinación coformulada de hidrocortisona y un antivírico de guanosina en una emulsión de aceite en agua que comprende una proporción relativamente baja de propilenglicol y miristato de isopropilo.

Breve descripción de la invención

25 Sorprendentemente, los autores han descubierto que la omisión del componente glucocorticoide de la combinación antivírico/inmunomodulador cuya coformulación se describe en el documento WO00/29027 tiene como resultado una formulación tópica con una eficacia inesperada, en particular una eficacia considerable con respecto a las lesiones abortadas.

30 De acuerdo con esto, un primer aspecto de la invención proporciona una composición tópica sin glucocorticoides que comprende del 1 al 12 por ciento en peso de al menos un análogo acíclico de guanosina seleccionado de aciclovir, penciclovir y omaciclovir, en un vehículo farmacéutico de aceite en agua o de agua en aceite, que comprende, respecto al peso total de la composición, del 15 al 25 por ciento en peso de propilenglicol y de 10 a 25 por ciento en peso de isopropiléster de ácido alcanoico C₁₂-C₂₂, en el que la composición carece sustancialmente de TCH.

35 Las composiciones de la invención son útiles para el tratamiento o profilaxis de enfermedades causadas por miembros de la familia del herpesvirus, tales como herpes simple tipo 1 (predominantemente infección orofacial), herpes simple tipo 2 (predominantemente infección genitoanal), infección primaria (varicela) e infección secundaria (culebrilla) por el virus de la varicela zóster, herpesvirus humano de tipo 6 y 8 (implicados en la afección cutánea sarcoma de Kaposi) y similares. La profilaxis en el contexto de la invención incluye la prevención de infecciones (incluyendo la prevención de la diseminación al tejido sano adyacente) y la prevención de la reactivación de una infección previa por herpesvirus, tal como la reactivación del herpes latente en tejido neural.

40 Como se describe en el Ejemplo Biológico 1 que se expone más adelante, durante 2007 se llevó a cabo en Norteamérica un ensayo clínico de fase III a gran escala y se demostró que el tratamiento con la composición de la invención, iniciado con el primer signo de una recurrencia del herpes, tiene como resultado que una elevada proporción de pacientes desarrollan una lesión de tipo calentura, es decir una lesión abortada. Ningún otro régimen de tratamiento sin glucocorticoides ha demostrado este efecto beneficioso.

45 Por ejemplo, cabe esperar que las composiciones de la invención proporcionen uno o más de los siguientes beneficios clínicos: una reducción de la duración del episodio, una reducción del dolor asociado con un episodio, reducción de la gravedad de la lesión (p. ej., del tamaño máximo de la lesión) o la prevención del desarrollo de la lesión (es decir, lesiones abortadas).

50 Un aspecto adicional de la invención proporciona el uso de la composición definida anteriormente en medicina, particularmente en la fabricación de un medicamento tópico para el tratamiento o profilaxis de infecciones por herpesvirus en seres humanos, especialmente herpes simple de tipo 1 y herpes simple de tipo 2.

Adicionalmente se proporciona una composición de la invención par usar en el tratamiento o profilaxis de infecciones por herpesvirus en seres humanos (p. ej., herpes simple de tipo 1 o, como alternativa, herpes simple de tipo 2).

55 Convenientemente, el tratamiento con la composición de la invención se inicia en cuanto se detecta el primer signo de una recurrencia del herpes, tales como un hormigueo en la lesión oral u otra manifestación de la etapa prodrómica. De forma ventajosa, el tratamiento tiene como resultado una lesión abortada.

En el presente documento, los porcentajes en peso hacen referencia al peso del componente con respecto al peso total de la composición.

5 La expresión "sin glucocorticoides", como se usa en el presente documento, significa que la composición farmacéutica está sustancialmente desprovista de glucocorticoides, incluidos hidrocortisona y sus ésteres, clobetasona, triamcinolona, acetónido, betametasona, budesónida, desoximetasona, diflorosano, flucinolona, flucinonido acetónido, fluorocortolona, fluticasona, aceponato de metilprednisolona, mometasona, rofleponida y similares. Preferentemente, la composición farmacéutica comprende menos del 0,1 por ciento en peso, tal como < 0,01 % (por ejemplo, menos de 0,001 %) de dichos contaminantes. Si están presentes, dichos contaminantes estarán presentes en una cantidad que no tiene significado terapéutico, aunque más adecuadamente, las composiciones de la invención carecerán de dichos contaminantes.

10 El agente antivírico está incluido en la formulación en concentraciones sustancialmente convencionales para el correspondiente nucleósido, por ejemplo del 2 al 10 por ciento en peso, preferentemente del 4 al 7 por ciento en peso, tal como del 4 o del 5 por ciento en peso. De forma ventajosa, la formulación está considerable o completamente saturada con respecto al agente antivírico.

15 El componente antivírico de la composición de la invención puede comprender una mezcla de aciclovir, penciclovir y/u omaciclovir, pero es, preferentemente, aciclovir puro, penciclovir puro y/u omaciclovir puro. Para algunas realizaciones se prefiere el bajo peso molecular, la baja toxicidad y el bajo precio del aciclovir. Para otras determinadas realizaciones se prefiere la potencia antivírica de penciclovir. Omaciclovir es particularmente útil cuando se sospecha la existencia de lesiones de tipo culebrilla (shingles).

20 El o los componentes antivíricos pueden estar sustancialmente en forma disuelta, dependiendo del vehículo, pero se preparan convenientemente a partir de una materia prima micronizada, tales como los que tienen > 75 %, preferentemente más del 90 %, de partículas con un tamaño de partícula menor al definido. El antivírico, aciclovir o penciclovir, se presenta de forma conveniente con un tamaño de partícula inferior a 15 µm, preferentemente inferior a 7 µm.

25 Las composiciones de la invención carecen sustancialmente de 2-acetilpiridin-5-[(2-cloroanilino)tiocarbonil] tiocarbonhidrazona (también conocida como BW348U87 o TCH). La expresión "que carece sustancialmente de TCH, como se usa en el presente documento, significa que TCH no estará presente en una cantidad que tenga significado terapéutico. Idóneamente, la composición farmacéutica comprende menos del 0,1 por ciento en peso, tal como 0,01 % (por ejemplo, menos de 0,001 %) de TCH. Más adecuadamente, las composiciones de la invención carecerán de TCH.

30 En ciertas realizaciones de la invención, las composiciones carecen sustancialmente de agentes farmacéuticos distintos de aciclovir, penciclovir y/u omaciclovir. La expresión "que carece sustancialmente de agentes farmacéuticos distintos de aciclovir, penciclovir y/u omaciclovir", como se usa en el presente documento, significa que los análogos acíclicos de guanosina especificados (es decir, aciclovir, penciclovir y/u omaciclovir) serán los únicos agentes farmacéuticos presentes en cantidades que tengan significado terapéutico. Adecuadamente, la composición farmacéutica comprende menos del 0,1 por ciento en peso, tal como menos de 0,01 % (por ejemplo, menos de 0,001 %) de agentes farmacéuticos aparte de los análogos acíclicos de guanosina especificados. Más adecuadamente, las composiciones de la invención carecerán de agentes farmacéuticos distintos a aciclovir, penciclovir y/u omaciclovir (p. ej., en una realización de la invención aciclovir es el único agente farmacéutico presente en la composición, en una segunda realización de la invención penciclovir es el único agente farmacéutico presente en la composición), en una tercera realización de la invención omaciclovir es el único agente farmacéutico presente en la composición).

35 En general, las composiciones de la invención son bifásicas y comprenden fases pequeñas de aceite y acuosas, como una emulsión de aceite en agua o de agua en aceite. Preferentemente, la composición comprende una fase oleosa dispersa y una fase acuosa continua. Preferentemente, el isopropiléster de ácido alcanoico se encontrará en la fase oleosa, mientras que el nucleósido antivírico se encontrará, e general, en la fase acuosa, normalmente junto con el propilenglicol.

40 Los componentes de la fase oleosa pueden incluir grasas y aceites convencionales y sus ésteres, como se encuentra en las farmacopeas europea y otras. Los componentes de la fase oleosa son, preferentemente, no grasientos, no manchan y son lavables. Los componentes de la fase oleosa farmacéutica convencional incluyen aceites minerales, tales como vaselina, parafina líquida y similares, ácidos alcanoicos tales como ácido esteárico y alcoholes grasos tal como alcohol cetosteárico, ésteres de alquilo mono o dibásicos de cadena lineal o ramificada tales como adipato de di-isopropilo, estearato de isocetilo, propilenglicoldiéster de ácidos grasos de coco, oleato de decilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo y otros ésteres de ácido 2-etilhexanoico y similares.

45 Los isopropilésteres de ácido alcanoico preferidos incluyen los ésteres dodecanato, miristato, palmitato, estearato, eicosanato o behenoato (y combinaciones de los mismos), en particular los ésteres dodecanato, miristato y palmitato (y combinaciones de los mismos), especialmente miristato de isopropilo. La composición de la invención comprende del 10 al 25 por ciento en peso del isopropiléster de ácido alcanoico, preferentemente del 12 al 18 por ciento en

peso, tal como del 15 por ciento en peso.

5 La composición de la invención comprende del 15 al 25 por ciento en peso de propilenglicol, tal como del 18 al 22 por ciento en peso. Convenientemente, el contenido en propilenglicol es del 20 por ciento en peso, ya que esta concentración garantiza, en general, un buen efecto conservante sin necesidad de conservantes exógenos en la composición.

La composición de la invención incluyen convenientemente un emulsionante (tensioactivo), normalmente en una cantidad del 0,05 al 5, preferentemente del 0,1 al 1 por ciento en peso. La Farmacopea Europea describe una serie de emulsionantes farmacéuticamente aceptables que incluyen emulsionantes aniónicos, catiónicos y no iónicos.

10 Ejemplos de emulsionantes no iónicos incluyen cetomacrogales, tales como cetomacrogol 1000, monoestearato de etileno o dietilenglicol, ésteres de glicerilo tales como behenato, oleato, estearato etc., compuestos de laureth, tales como lauromacrogales, éteres de macrogolmonometilo, mono y diglicéridos, nonoxinoles, octoxinoles, poloxámeros tales como poloxámero 407, aceites de polioxilricino, estearatos de polioxilo, polisorbatos, alcoholes de polivinilo, diacetatos de propilenglicol, ésteres de sorbitano y similares. Un tensioactivo no iónico preferido es el poloxámero 188.

15 Ejemplos de emulsionantes aniónicos incluyen monoestearato de aluminio, estearato de calcio, aceite de ricino sulfatado, estearato de magnesio, pendeamáina, oleato sódico, estearato de sodio, estearilfumarato de sodio, tetradecilsulfato sódico, estearato de sodio y similares. Un emulsionante aniónico preferido es laurilsulfato sódico.

20 De forma ventajosa, la composición de la invención se tampona a, por ejemplo, un pH en el intervalo de 4 a 7,5, preferentemente de 5. Normalmente, el tampón o sistema tampón está presente en una cantidad del 0,02 al 2 por ciento en peso, tal como del 0,1 al 0,2 por ciento en peso, por ejemplo del 0,14 o del 0,15 por ciento en peso. La Farmacopea Europea, de EE.UU. y Británica describen muchos sistemas tampón farmacéuticamente aceptables, incluidos fosfatos o acetato amónico. Un tampón de ácido cítrico, por ejemplo ácido cítrico monohidrato, es conveniente, normalmente junto con una base en el intervalo del 0,1 al 1 por ciento en peso, tal como NaOH, por ejemplo 0,06 % en peso.

25 Las composiciones de la invención también pueden incluir sustancias auxiliares convencionales, tales como anestésicos de superficie, pantallas solares, aromas, esencias, emolientes o colorantes y enmascaramientos del tono de la piel.

30 Las composiciones grasas de la invención se pueden preparar mediante técnicas de mezclado convencionales. Preferentemente, las composiciones se preparan mediante técnicas de mezclado bifásico convencionales, de modo que las fases de aceite y acuosa/propilenglicol se mezclan por separado y se homogeneizan y se llevan a una temperatura común antes de mezclar. Los ingredientes activos (es decir, el análogo nucleosídico y cualquier sustancia activa no glucocorticoide adicional) se pueden añadir a sus respectivas fases oleosa y acuosa antes o después de la mezcla. Preferentemente, para minimizar la tendencia a la recristalización, los ingredientes activos se añaden después de mezclar las dos fases. Esto significa que hay un mayor volumen cuando se añaden los
35 ingredientes activos y, adicionalmente, la mezcla bifásica está, en general, una temperatura menor.

40 Por tanto, un aspecto adicional de la invención proporciona un procedimiento para la preparación de una composición antivírica que comprende llevar una fase oleosa que comprende el 10-25 por ciento en peso (con respecto al peso total de la formulación prevista) de isopropiléster de ácido alcanico hasta una temperatura definida, llevar una fase acuosa que comprende el 15-25 por ciento en peso (con respecto al peso total de la formulación prevista) de propilenglicol hasta la temperatura definida, mezclar y, opcionalmente, homogeneizar las dos fases, permitiendo opcionalmente la mezcla que se enfríe hasta una temperatura menor, añadir cantidades eficaces de un agente antivírico análogo nucleosídico de guanosina y homogeneizar la mezcla resultante.

45 Las afecciones víricas buscadas, tales como lesiones por herpes simple sobre los labios y/o los genitales o por herpes zóster (culebrilla o "shingles") son episódicas. Como ocurre con todos los tratamientos antivíricos, es deseable comenzar a aplicar el medicamento lo antes posible después de que se sienta o sospeche la reactivación de una infección por herpes latente en una lesión incipiente, que es la etapa prodrómica. Por ejemplo, muchas personas experimentan una sensación de calor u hormigueo en el punto focal naciente uno o más días antes de que se puedan discernir los primeros signos visuales de una lesión por herpes. La aplicación de la composición de la invención comienza, preferentemente, en este punto. En algunos pacientes, la exposición a ciertos estímulos, tales como luz UV cuando se esquía o por el sol tropical, tensión emocional intensa o menstruación, puede inducir la reactivación de lesiones herpéticas en posiciones concretas. La composición de la invención se puede aplicar de un modo profiláctico tras la exposición a estos estímulos. En cualquier caso, será conveniente para las personas propensas a sufrir lesiones herpéticas guardar un suministro de la composición disponible fácilmente para una aplicación rápida cuando sea necesario. De acuerdo con esto, es deseable que la composición de la invención tenga
50 un periodo de validez largo sin refrigerar, de modo que se pueda guardar el medicamento en casa o en el trabajo o empaquetar para viajar.

En general, la composición se aplicará a la lesión incipiente o evidente de dos a doce veces al día durante un episodio, tal como cada tres horas. Preferentemente, la aplicación continua al menos hasta la etapa de costra dura

(si existe), que, en general, requiere de 3 a 10 días desde la primera sensación de que va a aparecer un episodio.

La composición de la invención se presenta, preferentemente, en un tubo que contiene de 0,25 a 50 ml. Convenientemente, el tubo contiene suficiente para un único episodio de calentura o de úlcera genital, tal como de 1 a 5 ml. Esto permitirá varias aplicaciones diarias durante no más de una semana o diez días, descartándose adecuadamente el residuo, de modo que se minimiza la posible contaminación del tubo abierto y/o infección cruzada entre individuos que comparten el mismo tubo.

5

Una composición de interés concreto consiste esencialmente en los siguientes ingredientes:

Fase oleosa		
Alcohol cetosteárico	6,75 g	6,75 %
Vaselina blanca	10,00 g	10,00 %
Parafina líquida	5,65 g	5,65 %
Miristato de isopropilo	15,00 g	15,00 %
Fase acuosa		
Propilenglicol	20,00 g	20,00 %
Laurilsulfato sódico	0,80 g	0,80 %
Poloxámero 188	1,00 g	1,00 %
Ácido cítrico monohidrato	0,14 g	0,14 %
Hidróxido sódico	0,06 g	0,06 %
	y c.s. para ajustar el pH	
Ácido clorhídrico	c.s. para ajustar el pH	
Agua, purificada	c.s. hasta 100	
Componente activo		
Aciclovir	5,00 g	5,0 %

a un pH adecuado para administración tópica (p. ej., a un pH 5,0).

10 Otra composición de interés particular consiste esencialmente en los siguientes ingredientes:

Fase oleosa		
Alcohol cetosteárico	6,75 g	6,75 %
Vaselina	10,00 g	10,00 %
Parafina líquida	5,65 g	5,65 %
Miristato de isopropilo	15,00 g	15,00 %
Fase acuosa		
Propilenglicol	20,00 g	20,00 %
Laurilsulfato sódico	0,80 g	0,80 %
Poloxámero 188	1,00 g	1,00 %
Purific. ac.	c.s. hasta 100	
Componentes activos		
Penciclovir	5,00 g	5,0 %

La penetración en la piel in vitro se puede monitorizar en muestras de piel montadas en un sistema de celda de difusión de dos cámaras (Aulton ME Ed (1988) *Pharmaceutics; the Science of Dosage Form Design*. Churchill Livingstone, Londres). En resumen, se despluman los dorsos de cobayas Dunkin Harley, se afeitan y depilan con Opilca (R), como se describe en Alenius & Öberg (1978) *Archives of Virology* 58: 277-288. Dos días después de la depilación, se retira toda la piel y se congela a -70 °C. La grasa subcutánea se elimina mediante disección roma antes de montarla en la celda. En general, la cámara superior se deja abierta para facilitar la aplicación de la crema, habitualmente sobre un área de superficie de 0,93 mm². En general, la cámara de recepción contendrá solución Ringer. Las muestras de varios tiempos después de la aplicación de la crema se analizan para detectar migración antivírica, por ejemplo mediante HPLC con detección UV a 254 nM, fase móvil tampón de (NH₄)H₂PO₄ 0,05M a un pH de 7,00 y 15 % de metanol en una columna de fase inversa de tamaño de partícula de C₁₈ Zorbax 5 µM de 150 x 2,1 mm.

15

20

La eficacia preclínica de las composiciones de la invención se puede analizar como se muestra en los ejemplos o con la transferencia adoptiva del modelo de inmunidad descrito en los documentos WO96/24355 y WO96/24963.

25 **Descripción detallada**

Ejemplo 1

Se prepara una composición de acuerdo con la invención a partir de los ingredientes siguientes:

ES 2 372 149 T3

Fase oleosa		
Alcohol cetosteárico	6,75 g	6,75 %
Vaselina blanca	10,00 g	10,00 %
Parafina líquida	5,65 g	5,65 %
Miristato de isopropilo	15,00 g	15,00 %
Fase acuosa		
Propilenglicol	20,00 g	20,00 %
Laurilsulfato sódico	0,80 g	0,80 %
Poloxámero 188	1,00 g	1,00 %
Ácido cítrico monohidrato	0,14 g	0,14 %
Hidróxido sódico	0,06 g	0,06 %
	y c.s. para ajustar el pH	
Ácido clorhídrico	c.s. para ajustar el pH	
Agua purificada	c.s. hasta 100	
Componentes activos		
Aciclovir	5,00 g	5,0 %

El tamaño de partícula del aciclovir (Recordati micronizado, USP23/BP93/F Eur III) era del 10 %= 2 µm, 50 %= 4 µm, 90 %= 7 µm y 100 %= 15 µm. El agua purificada se trata mediante ósmosis inversa. El pH se ajusta a 5.

- 5 Los componentes de la fase oleosa y de la fase acuosa se añaden a los respectivos vasos de mezclado, cada uno de los cuales se ha calentado hasta 70 °C en agitación. Cuando las fases están a una temperatura idéntica, la fase oleosa se vierte sobre la fase acuosa desde arriba, al tiempo que se sigue agitando durante 3-5 minutos a la velocidad más alta posible que evita que entre aire en la mezcla. La mezcla emulsionada de este modo se homogeneiza y se enfría, con agitación continua, hasta 32-35 °C. Se añaden los ingredientes activos y la agitación
- 10 continua hasta que los ingredientes activos se humedecen y se mezclan. La mezcla se homogeneiza de nuevo y se enfría hasta que la crema se espesa, alrededor de 30 °C, antes de envasar.

Ejemplo 2

Se prepara una composición de penciclovir de acuerdo con la invención a partir de los componentes siguientes:

Fase oleosa		
Alcohol cetosteárico	6,75 g	6,75 %
Vaselina	10,00 g	10,00 %
Parafina líquida	5,65 g	5,65 %
Miristato de isopropilo	15,00 g	15,00 %
Fase acuosa		
Propilenglicol	20,00 g	20,00 %
Laurilsulfato sódico	0,80 g	0,80 %
Poloxámero 188	1,00 g	1,00 %
Agua purificada	c.s. hasta 100	
Componentes activos		
Penciclovir	5,00 g	5,0 %

- 15 El agua purificada se trata mediante ósmosis inversa. El penciclovir se microniza hasta un diámetro medio de 5 µm.

Los componentes de la fase oleosa y de la fase acuosa se añaden a los respectivos vasos de mezclado, cada uno de los cuales se ha calentado hasta 70 °C en agitación. Cuando las fases están a una temperatura idéntica, la fase oleosa se vierte sobre la fase acuosa desde arriba, al tiempo que se sigue agitando durante 3-5 minutos a la velocidad más alta posible que evita que entre aire en la mezcla. La mezcla emulsionada de este modo se homogeneiza y se enfría, con agitación continua, hasta 32-35 °C. Se añaden los ingredientes activos y la agitación

20 continua hasta que los ingredientes activos se humedecen y se mezclan. La mezcla se homogeneiza de nuevo y se enfría hasta que la crema se espesa, alrededor de 30 °C, antes de envasar.

Ejemplo biológico 1

- 25 Bajo la dirección de Christopher M Hull, MD of the Department of Dermatology School of Medicine, University of Utah se realizó un estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con vehículo e iniciado con sujetos para determinar la eficacia y la seguridad de la composición de la invención para el tratamiento del herpes simple labial recurrente. El estudio tuvo lugar en alrededor de 22 centros de EE.UU. y Canadá durante el periodo desde julio de 2006 a diciembre de 2007. Los sujetos del estudio fueron pacientes adultos mujeres y varones inmunocompetentes con antecedentes de al menos tres episodios de herpes labial recurrente en los 12 meses anteriores. Los criterios de

5 inclusión incluyeron, además, un historial de al menos un 50 % de episodios asociados con síntomas prodrómicos y al menos un 75% de recurrencias de herpes que producen lesiones ulcerosas (que es una recurrencia que conduce al desarrollo de una lesión que se convierte en vesícula, úlcera/costra blanda y/o costra dura). Los pacientes aceptaron abstenerse de usar otros medicamentos tópicos o productos OTC alrededor de la zona oral durante la recurrencia del herpes y evitar la alteración mecánica del área afectada por el herpes labial.

10 Los criterios de exclusión incluyeron tratamiento sistémico o tópico con antivíricos o agentes inmunosupresores en las 2 semanas anteriores a la aleatorización, vacunación previa contra el herpes simple, portadores de HSV-1 resistente a aciclovir, participación en ensayos concurrentes o historial de afecciones cutáneas significativas que interferirían en la evaluación de lesiones, tales como dermatitis atópica, acné, eccema, psoriasis, trastornos vesiculoampollosos crónicos o rosácea.

El producto de prueba fue como se ha descrito en el Ejemplo 1 anterior, se aplicó tópicamente cinco veces al día durante cinco días. El número de pacientes tratados fue 610. El comparador se preparó de forma análoga al Ejemplo 1, pero carecía de aciclovir. El número de pacientes tratados fue de 232.

15 El criterio de valoración principal de la eficacia fue la proporción de sujetos con recurrencias no ulcerosas medida como la proporción de sujetos en los que la recurrencia del estudio no progresa más allá del estadio de pápula.

20 Criterios de valoración secundarios de eficacia: la duración del episodio medida desde el principio del tratamiento hasta la pérdida de la costra dura para una recurrencia ulcerosa y desde el principio del tratamiento hasta el momento de ausencia de signos o síntomas para una recurrencia no ulcerosa. La duración del episodio hasta la piel normal, medida desde el principio del tratamiento hasta la piel normal para una recurrencia ulcerosa y desde el principio del tratamiento hasta el momento de ausencia de signos o síntomas para una recurrencia no ulcerosa.

Criterios de valoración terciarios de eficacia: El área de lesión acumulada, el tiempo de curación de la lesión hasta la piel normal, el tiempo de curación de la lesión hasta la pérdida de la costra dura, el área máxima de la lesión, la duración y gravedad de la sensibilidad al tacto y la preferencia del sujeto.

25 Se pidió a los sujetos que iniciaran el tratamiento en el plazo de una hora desde la experimentación de los signos o síntomas de una recurrencia de herpes, es decir en los síntomas prodrómicos o eritema más tempranos, pero antes de cualquier estadio clínico más tardío que una calentura, es decir ausencia de inflamación, ampollas o un estadio posterior. Se pidió a los sujetos que registraran el estadio de la lesión, la sensibilidad al tacto y cualquier medicación concomitante dos veces al día en un diario del sujeto (observación del sujeto). El diario también se usó para registrar cada aplicación del fármaco del estudio. El sujeto deberá acudir a una clínica de estudio lo antes posible después de iniciar el tratamiento, pero no más tarde de la medianoche del día siguiente, para una evaluación de la lesión por un investigador. Se aconsejó a los sujetos que olvidaron o no pudieron iniciar el tratamiento en el plazo de una hora después de experimentar los primeros signos o síntomas de una recurrencia de una lesión herpética o que tuvieron lesiones intraorales o que habían llegado al estadio de pápula, o posterior, antes del inicio del tratamiento o que no pudieron acudir a la clínica dentro del periodo de tiempo especificado, que no iniciaran el tratamiento y esperaran hasta la siguiente recurrencia del herpes.

40 Las visitas a la clínica continuaron todos los días durante el periodo de tratamiento de cinco días para las recurrencias tanto ulcerosas como no ulcerosas. Para las recurrencias ulcerosas, se requieren visitas diarias hasta, e incluida, la etapa de "pérdida de la costra dura" y, después, en días alternos (excluyendo los fines de semana) hasta el estado de "piel normal". Para las recurrencias no ulcerosas, se requieren visitas en días alternos (excluidos los fines de semana) hasta la "desaparición de signos o síntomas". A todos los sujetos se realizó una entrevista telefónica de seguimiento 3 semanas (+/- 1 semana) después de que la recurrencia de su herpes había curado completamente ("piel normal" o "ausencia de signos o síntomas"). En cada visita a la clínica, el investigador observa y evalúa la presencia y el estado de recurrencia del herpes (pródromo, eritema (mácula), pápula, vesícula, úlcera, costra blanda, costra dura, pérdida de la costra dura, anomalías residuales o piel normal). El investigador también mide el tamaño de la lesión ulcerosa. Estas evaluaciones (observación del investigador) se efectuaron de forma independiente de los registros de los sujetos. Posteriormente, el investigador revisó y comentó las observaciones del sujeto y realizó una tercera evaluación en base a toda la información disponible (evaluación del investigador). Esta última evaluación, la evaluación del investigador, que incluye las observaciones del sujeto sobre la pérdida de la costra dura y la sensibilidad al tacto, se introdujo en la base de datos para su evaluación.

50 Se obtuvieron muestras víricas (exudados) de todos los sujetos con recurrencias ulcerosas en los estadios de úlcera/costra blanda. Los exudados no se obtuvieron de lesiones en estadios de vesícula o de costra dura o posteriores debido al riesgo de alterar el proceso de curación. Las muestras se cultivaron en un laboratorio central y se efectuó un análisis cuantitativo. Tras el análisis de los datos clínicos, los sujetos de los grupos de tratamiento que tienen un cultivo positivo para el virus obtenido en un punto temporal más tarde que la mediana del tiempo de curación (tiempo hasta la pérdida de la costra dura) en el grupo control aciclovir se pueden evaluar para determinar la susceptibilidad a aciclovir de acuerdo con el procedimiento de análisis de la susceptibilidad antivírica estándar de EE.UU. para el virus del herpes simple y la naturaleza genotípica caracterizada.

El calendario de acontecimientos se muestra en tabla siguiente. Tras una evaluación de la selección y la

dispensación de la medicación del estudio, los sujetos inician el tratamiento ellos mismos en un plazo de una hora desde la aparición de los primeros signos de una recurrencia de herpes y visitan la clínica lo antes posible tras el inicio del tratamiento, pero no más tarde de la medianoche del día siguiente, como se describe en la sección de metodología.

5 **Calendario de acontecimientos: Periodos de detección selectiva, tratamiento, observación y seguimiento:**

	Visita de selección	Periodo de tratamiento, cinco días para todos los sujetos Visitas todos los días	Periodo de observación (para las recurrencias ulcerosas) Visitas todos los días hasta la "pérdida de la costra dura", después en días altermos ⁴ hasta "piel normal"	Periodo de observación (para recurrencias no ulcerosas) Visitas en días altermos ⁴ hasta "ausencia de signos o síntomas"	Periodo de seguimiento Seguimiento telefónico 3 semanas (\pm 1 semana) después de la curación hasta piel normal/ausencia de signos o síntomas
Consentimiento informado	X				
Criterios de elegibilidad¹	X				
Exploración física dirigida por los síntomas	X (si procede)				
Historial clínico y antecedentes de herpes	X				
Datos demográficos registrados	X				
Prueba de embarazo	X	X (primera visita)			
Aleatorización	X				
Instrucc. del diario del estudio	X				
Dispensación del fármaco del estudio	X				
Administración del fármaco del estudio		X			
Evaluación del estadio de recurrencia		X	X	X	
Evaluación del tamaño de la lesión		X	X		
Evaluación de la sensibilidad al tacto		X	X	X	
Medicación concomitante		X	X	X	X

(continuación)

	Visita de selección	Periodo de tratamiento, cinco días para todos los sujetos Visitas todos los días	Periodo de observación (para las recurrencias ulcerosas) Visitas todos los días hasta la "pérdida de la costra dura", después en días altermos ⁴ hasta "piel normal"	Periodo de observación (para recurrencias no ulcerosas) Visitas en días altermos ⁴ hasta "ausencia de signos o síntomas"	Periodo de seguimiento Seguimiento telefónico 3 semanas (± 1 semana) después de la curación hasta piel normal/ausencia de signos o síntomas
Uso y comprobación del diario		X	X	X	
Acontecimientos adversos		X	X	X	X
Aislamiento del virus ²		X	X		
Responsabilidad del fármaco ³			X	X	
¹ Los criterios de elegibilidad también se comprobaron en los contactos mensuales con los sujetos. ² Solo para recurrencias ulcerosas. No se realizarán exudados víricos de lesiones con costra. ³ Primer día del periodo de observación. ⁴ Excepto fines de semana					

Especificación de registros durante los periodos de tratamiento y observación

	Observación del sujeto (registrada en el diario del sujeto)	Observación del investigador (registrada en el CRD)	Evaluable por el investigador (registrado en el CRD)
Administración del fármaco del estudio	X		X
Evaluación del estadio de la recurrencia	X	X	X
Evaluación del tamaño de la lesión		X	X
Evaluación de la sensibilidad al tacto	X	X	X
Medicación concomitante			X
Comprobación del diario			X
Acontecimientos adversos		X	X
Aislamiento de virus			X
Responsabilidad del fármaco			X

5 El criterio de valoración principal de eficacia- prevención en la población ITT (intención de tratar), fue del 35,4 % en la rama del estudio tratada con la composición de la invención, con un valor P respecto al control de 0,011. Esto significa que el tratamiento con la invención conducía a que más de un tercio de pacientes no desarrollaba una lesión herpética. Los pacientes que desarrollaron una lesión (criterios de valoración secundarios y terciarios anteriores) también presentaron reducciones satisfactorias de la duración de la lesión, el tamaño y/o el dolor con respecto al control, por ejemplo una reducción media de 0,7 días en la duración del episodio. El notable resultado en lo que respecta a lesiones abortadas debería compararse con los ensayos clínicos de fase III a gran escala descritos en la referencia de Spruance (2002 Antimicrob. Agents Chemother. 46(7) 2238-2243) a la que se ha hecho referencia anteriormente, en la que la crema con aciclovir más comercializada, es decir el 5 % de aciclovir en el vehículo MAC de el 40 % de propilenglicol, no prevenía el desarrollo de las lesiones típicas.

15

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición antivírica tópica sin glucocorticoides que comprende del 1 al 12 por ciento en peso de al menos un análogo acíclico de guanosina seleccionado de aciclovir, penciclovir y omaciclovir en un vehículo farmacéutico de aceite en agua o de agua en aceite, que comprende del 15 al 25 por ciento en peso de propilenglicol y del 10 al 25 por ciento en peso de isopropiléster de ácido alcanoico C₁₂-C₂₂, en la que cada referencia al porcentaje en peso está respecto al peso total de la composición, en la que la composición carece sustancialmente de TCH.
2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición carece sustancialmente de agentes farmacéuticos distintos de aciclovir, penciclovir y/u omaciclovir.
3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que el análogo acíclico de guanosina es aciclovir.
- 10 4. Una composición de acuerdo con la reivindicación 3, en la que aciclovir es el único agente farmacéutico presente.
5. Una composición de acuerdo con la reivindicación 2, en la que penciclovir es el único agente farmacéutico presente.
6. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el vehículo comprende del 18 al 22 por ciento en peso de propilenglicol, preferentemente el 20 por ciento en peso.
- 15 7. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el vehículo comprende del 12 al 18 por ciento en peso de isopropiléster de ácido alcanoico, preferentemente el 15 por ciento en peso.
8. Una composición de acuerdo con la reivindicación 7, en la que el isopropiléster de ácido alcanoico se selecciona del grupo de ésteres dodecanato, miristato, palmitato, estearato, eicosanato o behenoato, o mezclas de los mismos.
- 20 9. Una composición de acuerdo con la reivindicación 8, en la que el isopropiléster de ácido alcanoico es miristato de isopropilo.
10. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que el análogo nucleosídico de la guanosina comprende el 4-7 por ciento en peso, preferentemente el 5 por ciento en peso.
11. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en forma de una emulsión de aceite en agua.
- 25 12. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para usar en el tratamiento o la profilaxis de la infección por herpesvirus.
13. Una composición de acuerdo con la reivindicación 12 para usar en la reducción de la duración del episodio.
14. Una composición de acuerdo con la reivindicación 12 para usar en la reducción del dolor asociado con un episodio.
- 30 15. Una composición de acuerdo con la reivindicación 12 para usar en la reducción de la gravedad de la lesión.
16. Una composición de acuerdo con la reivindicación 12 para usar en la prevención del desarrollo de la lesión.
17. Una composición de acuerdo con la reivindicación 12 para usar cuando la administración se produce en el estadio prodrómico de una reaparición del herpes.
- 35 18. Uso de una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en la fabricación de un medicamento tópico para el tratamiento o la profilaxis de la infección por herpesvirus en seres humanos.