

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 386 943**

21 Número de solicitud: 201100149

51 Int. Cl.:

**A61K 31/522** (2006.01)

**A61P 31/12** (2006.01)

22

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN PREVIO

B2

22 Fecha de presentación:

**11.02.2011**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**06.09.2012**

Fecha de la concesión:

**07.02.2013**

45 Fecha de publicación de la concesión:

**19.02.2013**

73 Titular/es:

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID  
(100.0%)**

**Avda. Séneca, 2  
28040 Madrid (Madrid) ES**

72 Inventor/es:

**TRUJILLO CASARES, Suyin Helena;  
DE REGIL HERNÁNDEZ, Rubén;  
SINISTERRA GAGO, José Vicente y  
RODRÍGUEZ BAYÓN, Amalia María**

74 Agente/Representante:

**ACEBAL SARABIA, Carmen**

54 Título: **COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE PROFÁRMACOS DE ACICLOVIR PARA USO TÓPICO.**

57 Resumen:

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica de profármacos de aciclovir, que incluye aceite de oliva y un agente solubilizante, para uso tópico en el tratamiento de enfermedades producidas por Herpes virus. El profármaco utilizado es un éster de alquilo, como el hexanoato de aciclovir, que se puede obtener por esterificación con una alquilamida y, más concretamente, con N,N-dimertildecanoamida. Así mismo, la invención se refiere a un método para obtener la composición farmacéutica, que comprende la mezcla de un profármaco de aciclovir con aceite de oliva, la adición de un agente solubilizante y la adición de excipientes adecuados para una formulación de uso tópico.

ES 2 386 943 B2

DESCRIPCION

Composición farmacéutica de profármacos de aciclovir para uso tópico

5

**RESUMEN**

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica de profármacos de aciclovir, que incluye aceite de oliva y un agente solubilizante, para uso tópico en el tratamiento de enfermedades producidas por Herpes virus. El profármaco utilizado es un éster de alquilo, como el hexanoato de aciclovir, que se puede obtener por esterificación con una alquilamida y, más concretamente, con N,N-dimertildecanoamida. Así mismo, la invención se refiere a un método para obtener la composición farmacéutica, que comprende la mezcla de un profármaco de aciclovir con aceite de oliva, la adición de un agente solubilizante y la adición de excipientes adecuados para una formulación de uso tópico.

**SECTOR DE LA TÉCNICA**

20

La presente invención se enmarca dentro del sector farmacéutico. Concretamente se refiere a una nueva composición farmacéutica para el tratamiento de Herpes virus.

**ESTADO DE LA TÉCNICA**

25

El Herpes virus es un organismo ubicuo que causa infecciones en la población humana del mundo entero. Así, las enfermedades causadas por los virus Herpes representan un importante problema de salud mundial. Dependiendo de la vía de entrada, los Herpes virus se pueden clasificar en: Neurotróficos (cuando la infección en el organismo humano se produce a través del sistema nervioso) y Linfotróficos, cuando la infección se produce a

30

través del sistema linfático. Los virus Herpes simplex (tipo 1 y 2: HSV-1 y HSV-2) y los Varicella Zoster (VZV) se encuentran encuadrados dentro de los virus Neurotrópicos, mientras que el Citomegalovirus humano (HCMV), el virus Epstein-Barr (EBV) y el Herpes virus humano (HHV-6, HHV-7 y HHV-8) se encuentran dentro de los virus linfotróficos.

El Aciclovir, es un análogo sintético de la guanosina (2-amino-9-(2-hidroxi-etoximetil)-3H-purin-6-ona) que inhibe la replicación del ADN viral, sin afectar al hospedador. En términos de toxicidad, aciclovir ha demostrado su seguridad desde hace más de 30 años. Sin embargo, el éxito terapéutico de aciclovir frente a HSV y VZV está limitado por su baja biodisponibilidad oral (15-20%) y su corta semivida plasmática ( $t_{1/2} = 2.5-3$  horas). Estos dos factores han hecho necesario incrementar la dosis de administración oral de aciclovir, así como la frecuencia de administración, para lograr buenos resultados clínicos. Asimismo, la baja solubilidad en agua de aciclovir (0,2% a 25°C) es un inconveniente, porque dificulta enormemente la formulación de preparaciones para administrar, por ejemplo, mediante inyecciones intramusculares, como un colirio oftálmico (para administración ocular), o para administración tópica. La administración tópica es la vía más prometedora para administrar aciclovir a los pacientes. Sin embargo, a pesar de los muchos esfuerzos realizados en investigación, no se han conseguido buenas formulaciones tópicas de aciclovir, debido a que a la baja solubilidad del aciclovir hay que sumarle la dificultad de que el aciclovir atraviese la barrera del estrato córneo de la piel y llegue a la capa basal de la epidermis donde se localiza la infección viral.

En tecnología farmacéutica, para superar inconvenientes de biodisponibilidad, estabilidad, solubilidad, administración y otros, una alternativa es la formulación de profármacos, lo que implica la modificación química del compuesto farmacológicamente activo en una forma biorreversible que aumenta su eficacia terapéutica. Un aspecto importante que debe considerarse en la formulación y síntesis de un profármaco es que

el compuesto alternativo sea toxicológicamente inocuo o aceptable. En el caso concreto del aciclovir, la síntesis de profármacos es una cuestión especialmente complicada. El empleo de disolventes de tipo tolueno, DMF, o DMSO, permiten aumentar la solubilidad del aciclovir y acelerar la velocidad de reacción para obtener el profármaco, pero dichos disolventes son compuestos tóxicos que deben ser totalmente eliminados de la composición final. Recientemente, los inventores de la presente solicitud de patente han presentado un método alternativo e inocuo de obtención de profármacos de aciclovir por esterificación con agentes de alquilación en presencia de disolventes no tóxicos del grupo de las dialquil amidas (EP2184286A1). Los profármacos lipofílicos de aciclovir del tipo ésteres de alquilo, como el aciclovir hexanoato (ACVH), pueden ser especialmente adecuados para su empleo en composiciones de uso tópico como geles y cremas, por su mayor facilidad para atravesar la piel y la considerable actividad esterasa de la epidermis. Sin embargo, la baja solubilidad del ACVH puede hacer disminuir la cesión del principio activo en la propia mezcla, lo que en definitiva puede limitar la efectividad de los profármacos de aciclovir para uso tópico.

De lo expuesto en este análisis del estado de la técnica, se observa fácilmente la necesidad de disponer de nuevas composiciones que presenten una mayor capacidad de cesión de profármacos de aciclovir, siendo especialmente interesante la obtención de nuevas composiciones para uso tópico. El objeto de la presente invención es proporcionar nuevas composiciones de profármacos de aciclovir para el tratamiento de virus Herpes por vía tópica.

## **EXPLICACIÓN DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a una nueva composición farmacéutica para uso tópico que comprende un profármaco de aciclovir y aceite de oliva. También es objeto de la presente invención el procedimiento de obtención de dicha composición y su uso para el tratamiento de Herpes

virus por vía tópica. La mezcla de un profármaco de aciclovir, por ejemplo hexanoato de aciclovir, con aceite de oliva permite solubilizar el profármaco de forma que se obtienen mejores valores de cesión. Dicha mezcla puede emplearse para formular composiciones farmacéuticas más efectivas para el  
5 tratamiento de Herpes virus, por ejemplo, para la formulación de composiciones de uso tópico como geles y cremas.

En el contexto de la presente invención se entiende por profármaco un compuesto que se obtiene por modificación química reversible de otro  
10 compuesto farmacológicamente activo. Dicho profármaco presenta mejores propiedades para la preparación de composiciones farmacológicas o para el acceso y cesión del compuesto farmacológicamente activo de partida en el lugar diana. En el contexto de la presente invención se entiende por aceite un  
15 líquido graso insoluble en agua que se obtiene a partir de vegetales, animales, minerales o por procedimientos sintéticos y que está compuesto principalmente por triglicéridos y glicerol. Por aceite de oliva se entiende un aceite vegetal extraído de la oliva en el que el ácido graso mayoritario es el ácido oleico.

20 La composición farmacéutica objeto de la presente invención comprende una mezcla binaria de: (a) aceite de oliva y (b) mezcla de solubilizantes (estando constituida dicha mezcla de solubilizantes por PEG40-Aceite de ricino hidrogenado, polisorbato 20, octoxinol y agua conocida comercialmente como solubilissant gamma 2429 y comercializada  
25 por la casa Gattefosse). En la presente invención, la mezcla binaria se expresa en términos de los dos ingredientes que la constituyen y en la tabla 1 se muestran varias proporciones. Por ejemplo, en el caso I, la mezcla binaria está formada al 100% por aceite de oliva, pero en la composición farmacéutica el aceite de oliva supone un 22,5%; en el caso III, la  
30 composición de la mezcla binaria es 50% de cada uno de los ingredientes (a) y (b), de manera que cada uno de ellos supone el 11,25% de la composición farmacéutica.

**Tabla 1.**

Ingrediente	Cantidad (g)							
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Profármaco	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.5	0.5	0.5
Aceite de oliva	4.50	-	2.25	1.13	3.37	2	1.6	2.4
Mezcla de solubilizantes	-	4.50	2.25	3.37	1.13	2.5	2.9	2.1
Agua csp	20	20	20	20	20	20	20	20

Preferentemente, la proporción de los ingredientes (a) y (b) de la  
 5 mezcla binaria está comprendida entre el 25 y el 75%. Una elaboración  
 preferida de la presente invención comprende una mezcla binaria que  
 contiene un 44,44% de aceite de oliva y un 55,46% de mezcla de  
 solubilizantes, de manera que, al preparar 20g de composición farmacéutica  
 con 4,50g de dicha mezcla binaria, se obtiene una composición farmacéutica  
 10 con una concentración de aceite de oliva del 10%

Preferentemente, el profármaco de aciclovir que se incluye en la  
 composición farmacéutica objeto de la presente invención se encuentra en  
 concentraciones entre 0.5 y 25%p/v, siendo más adecuadas concentraciones  
 15 entre 1 y 5 %p/v. En una realización particular de la presente invención, la  
 concentración del profármaco de aciclovir es del 5%p/v. Preferentemente, el  
 profármaco de aciclovir que se incluye en la composición objeto de la  
 presente invención es un éster de alquilo de aciclovir. Aún más  
 preferentemente, dicho éster de alquilo se obtiene por un proceso de  
 20 esterificación con un agente alquilante en presencia de una alquilamida según  
 se describe en EP2184286A1. En una realización particular de la presente  
 invención, el profármaco de aciclovir es hexanoato de aciclovir, y en una  
 realización más particular, dicho hexanoato de aciclovir es obtenido por  
 esterificación con N,N-dimetildecanoamida.

25

Además de un profármaco de aciclovir y aceite de oliva, la nueva composición para el tratamiento tópico de virus Herpes objeto de la presente invención puede incluir solubilizantes adicionales de los disponibles comercialmente. Preferentemente, la mezcla objeto de la presente invención incluye agentes tensoactivos como elemento solubilizante. En una realización particular de la presente invención el solubilizante es una mezcla de PEG40-Aceite de ricino hidrogenado, polisorbato 20, octoxinol y agua conocida comercialmente como solubilissant gamma 2429 y comercializada por la casa Gattefosse. También puede incluirse diversos excipientes y compuestos farmacéuticamente aceptados y habitualmente empleados para la fabricación de cremas, geles y, en general, composiciones farmacéuticas de uso tópico. Entre dichos excipientes pueden incluirse propilenglicol, alcohol cetosteárico emulsificante, parafina líquida, parafina blanca blanda, vaselina filante, poloxámero 407, metilparabén, propilparabén, agua purificada, etc.

También es objeto de la presente invención el método de obtención de una composición farmacéutica para el tratamiento de virus Herpes que comprende la mezcla de un profármaco de aciclovir, aceite de oliva, una mezcla de PEG-Aceite de ricino hidrogenado, polisorbato 20, octoxinol y agua, excipientes y agua. También es objeto de la presente invención el uso de una composición que contiene un profármaco de aciclovir y aceite de oliva como medicamento para el tratamiento de Herpes virus. También es objeto de la presente invención el uso tópico de una mezcla en forma de emulsión o/w o de gel que contiene un profármaco de aciclovir y aceite de oliva.

## DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Formando parte de la memoria descriptiva, se acompaña una figura (Figura 1) en la que se muestra los resultados de cesión (eje de ordenadas en miligramos por centímetro cuadrado) frente al tiempo de ensayo (eje de abscisas en horas) obtenidos para una composición comercial en forma de

crema (Aciclovir Pensa® crema EFG, Pensa Pharma S.A.), cuyos valores se representan por cuadrados rellenos, y para una composición objeto de la presente invención (hexanoato de aciclovir, aceite de oliva, mezcla de PEG-Aceite de ricino hidrogenado, polisorbato 20, octoxinol y agua), cuyos valores se representan por cuadrados vacíos. Con cada valor se muestra una barra vertical que representa la variabilidad de diferentes réplicas.

## REALIZACIÓN DE LA INVENCION

10 A continuación se describen, con carácter explicativo y no limitativo, ejemplos concretos de realización de la invención.

**Ejemplo 1:** Procedimiento de obtención de una composición farmacéutica de hexanoato de aciclovir, aceite de oliva (20%) y PEG40-aceite de ricino hidrogenado en forma de gel acuoso o hidrogel.

Para la obtención de la forma farmacéutica se partió de 5g de hexanoato de aciclovir, se añadieron 20g de aceite de oliva y 25g de solubilissant gamma® 2429 (Gattefosse, Francia) que consiste en una mezcla constituida por PEG40-Aceite de ricino hidrogenado, polisorbato 20, octocinol y agua. Luego, se mezcló el conjunto con 50g de gel Carbopol 1%, que se elaboró dispersando 1g de Carbopol 940 en la cantidad necesaria de agua milliq para 100g, se dejó hidratar durante 24 horas y se neutralizó a pH 7 con trietanolamina. La concentración final del fármaco en los geles desarrollados fue del 5% p/p y la de aceite de oliva del 20%. El procedimiento da origen a un gel acuoso o hidrogel que puede ser empleado para el tratamiento por vía tópica del herpes.

**Ejemplo 2.** Procedimiento de obtención de una composición farmacéutica de hexanoato de aciclovir, aceite de oliva (16%) y PEG40-aceite de ricino hidrogenado en forma de gel acuoso o hidrogel.



Se realizó como el ejemplo 1 pero con 16g de aceite de oliva y 29g de solubilissant gamma® 2429 (Gattefosse, Francia), de manera que la concentración final de aceite de oliva fue del 16%.

5           **Ejemplo 3.** Procedimiento de obtención de una composición farmacéutica de hexanoato de aciclovir, aceite de oliva (24%) y PEG40-aceite de ricino hidrogenado en forma de gel acuoso o hidrogel.

10           Se realizó como el ejemplo 1 pero con 24g de aceite de oliva y 21g de solubilissant gamma® 2429 (Gattefosse, Francia), de manera que la concentración final de aceite de oliva fue del 24%.

15           **Ejemplo 4:** Procedimiento de obtención de una composición farmacéutica de hexanoato de aciclovir, aceite de oliva (20%) y PEG40-aceite de ricino hidrogenado en forma de emulsión o/w.

20           Para la obtención de esta forma farmacéutica se partió de 5g de hexanoato de aciclovir, se añadieron 20g de aceite de oliva y 25g de solubilissant gamma® 2429 (Gattefosse, Francia). Luego, se mezcló el conjunto con una emulsión elaborada previamente partiendo de 20g de vaselina filante y 6,4g de polisorbato 80, que fueron calentados a 70°C y mezclados con 23,6g agua ultrapura también a 70°C. Cuando la emulsión alcanzó la temperatura de 40°C, se incorporó la mezcla del fármaco con los ingredientes solubilizantes.

25

La concentración final del fármaco en las dispersiones desarrolladas es 5% p/p y la del aceite de oliva del 20%. El procedimiento da lugar a una emulsión del tipo o/w que puede ser empleada para el tratamiento por vía tópica de virus Herpes.

30

**Ejemplo 5.** Procedimiento de obtención de una composición farmacéutica de hexanoato de aciclovir, aceite de oliva (16%) y PEG40-aceite de ricino hidrogenado en forma de emulsión o/w.

5            Se realizó como el ejemplo 4 pero con 16g de aceite de oliva y 29g de solubilissant gamma® 2429 (Gattefosse, Francia), de manera que la concentración final de aceite de oliva fue del 16%.

**Ejemplo 6.** Procedimiento de obtención de una composición farmacéutica de hexanoato de aciclovir, aceite de oliva (24%) y PEG40-aceite de ricino hidrogenado en forma de emulsión o/w.

10           Se realizó como el ejemplo 4 pero con 24g de aceite de oliva y 29g de solubilissant gamma® 2429 (Gattefosse, Francia), de manera que la  
15           concentración final de aceite de oliva fue del 24%.

**Ejemplo 7:** Ensayo de cesión de hexanoato de aciclovir mezclado con aceite de oliva y PEG40-aceite de ricino hidrogenado.

20           Se comparó la cesión de hexanoato de aciclovir de la composición farmacéutica en forma de emulsión o/w elaborada según el Ejemplo 4, con la cesión de aciclovir de una composición comercial en forma de crema (Aciclovir Pensa® crema EFG, Pensa Pharma S.A.) que contiene 50 mg de aciclovir por gramo de crema, junto con excipientes (propilenglicol, cera  
25           Lanette, parafina líquida, vaselina filante, poloxámero 407 y agua purificada).

30           Se realizaron ensayos de cesión *in vitro* del componente activo según las recomendaciones establecidas en la SUPAC-SS (Guidance for industry for non-sterile semisolid dosage forms, 1997). Se utilizaron seis celdas de difusión de Franz acopladas a un equipo automatizado Microette Plus® (Hanson Research). Se emplearon membranas de polisulfona (Tuffryn® Pall España S.A.). El medio receptor fue una solución tampón de fosfatos de pH

7.4. Se utilizó un volumen de la fase receptora de 7 ml. Se emplearon los siguientes tiempos de toma de muestra: 0.25, 0.5, 0.75, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 y 24 horas. Se tomó 1 ml de la solución receptora a cada tiempo de toma de muestra, reponiendo ese mismo volumen con solución tampón fresca. El  
5 equipo fue programado para lavar los tubos con 1,5 ml de solución tampón de fosfatos pH 7,4 antes de extraer cada una de las muestras. La temperatura del baño (temperatura de la fase receptora) fue:  $32 \pm 1,5$  °C.

A partir de los resultados de cesión obtenidos, representados en la  
10 Figura 1, se puede observar una mayor cesión a partir del producto de la presente invención que a partir del preparado comercial (Aciclovir Pensa® crema EFG).

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición farmacéutica que comprende un profármaco de aciclovir, aceite de oliva, un agente solubilizante, agua y cantidades adecuadas de excipientes para constituir una formulación tópica.
- 10 2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la concentración del aceite de oliva se encuentra entre 0,1 y 25%p/v y la concentración del profármaco de aciclovir se encuentra entre 0,5 y 25%p/p.
- 15 3. Composición farmacéutica según la reivindicación 2, en la que la concentración del aceite de oliva se encuentra entre 15 y 25%p/v y la concentración del profármaco de aciclovir se encuentra entre 1 y 5%p/v.
4. Composición farmacéutica según la reivindicación 3, en la que la concentración del aceite de oliva es del 20%p/v y la concentración del profármaco de aciclovir es 5%p/v.
- 20 5. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el profármaco de aciclovir es un éster de alquilo.
- 25 6. Composición farmacéutica según la reivindicación 5, en la que el profármaco de aciclovir es un éster de alquilo obtenido por esterificación con una alquilamida.
7. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 5 y 6, en la que el profármaco de aciclovir es hexanoato de aciclovir.
- 30 8. Composición farmacéutica según la reivindicación 7, en la que el profármaco de aciclovir es hexanoato de aciclovir obtenido por esterificación con N,N-dimetildecanoamida.

9. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el agente solubilizante es PEG40-aceite de ricino hidrogenado con polisorbato 20, octocinol y agua.

5

10. Composición farmacéutica según la reivindicación 9 en la que la concentración del agente solubilizante está comprendida entre el 20 y el 30%.

10 11. Composición farmacéutica según la reivindicación 10 en la que la concentración del agente solubilizante es del 25%.

15 12. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que incluye uno o más excipientes seleccionados entre propilenglicol, alcohol cetosteárico emulsificante, parafina líquida, parafina blanca blanda, vaselina filante, poloxámero 407, metilparabén, propilparabén.

20 13. Procedimiento de obtención de una composición farmacéutica de uso tópico que comprende las etapas de mezclar un profármaco de aciclovir con aceite de oliva, añadir al menos un agente solubilizante y añadir uno o más excipientes adecuados para una formulación tópica.

14. Uso de una composición farmacéutica según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, u obtenida según el procedimiento definido en la reivindicación 13, para el tratamiento de virus Herpes por vía tópica.

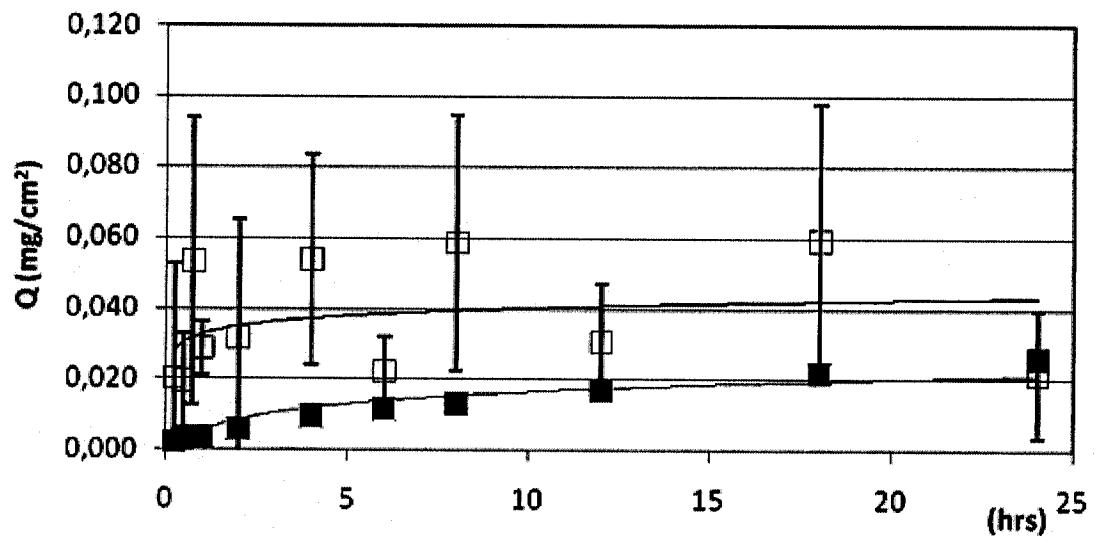


FIGURA 1



OFICINA ESPAÑOLA  
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201100149

②② Fecha de presentación de la solicitud: 11.02.2011

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: **A61K31/522** (2006.01)  
**A61P31/12** (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	BANDO, H. et al.: "Theoretical design of prodrug-enhancer combination based on a skin diffusion model: Prediction of permeation of acyclovir prodrugs treated with 1-geranylazacycloheptan-2-one". Pharmaceutical Research. 1996, v ol. 13, nº 3, páginas 427-432, página 427, columna 2, página 429, tabla I.	1-14
A	US 20050009848 A1 (BRANTL) 13.01.2005, reivindicaciones.	1-14
A	EP 2184286 A1 (COGNIS IP MANAGEMENT GMBH) 12.05.2010, reivindicaciones.	1-14

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

**El presente informe ha sido realizado**

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

**Fecha de realización del informe**  
07.06.2012

**Examinador**  
H. Aylagas Cancio

**Página**  
1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, NPL, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE, REGISTRY, HCAPLUS



Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 07.06.2012

**Declaración**

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-14	<b>SI</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-14	<b>SI</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

**Base de la Opinión.-**

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

**1. Documentos considerados.-**

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	BANDO, H. et al.: "Theoretical design of prodrug-enhancer combination based on a skin diffusion model: Prediction of permeation of acyclovir prodrugs treated with 1-geranylazacycloheptan-2-one". Pharmaceutical Research. 1996, vol. 13, nº 3, páginas 427-432, página 427, columna 2, página 429, tabla I.	
D02	US 20050009848 A1 (BRANTL)	13.01.2005
D03	EP 2184286 A1 (COGNIS IP MANAGEMENT GMBH)	12.05.2010

**2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración**

La presente solicitud se refiere a una composición farmacéutica que comprende un profármaco de aciclovir, aceite de oliva, un agente solubilizante, agua y excipientes para constituir una formulación tópica. El profármaco es hexanoato de aciclovir en concentraciones entre 1 y 5% p/p. Se reivindica el uso para el tratamiento de virus Herpes por vía tópica.

En el documento D1 se utilizan esteres de aciclovir, entre los que se cita el hexanoato de aciclovir en combinación con productos que le confieren una mejor absorción percutánea.

El documento D2 se refiere al uso de antivirales contra las enfermedades inflamatorias del intestino. Entre los antivirales se cita el aciclovir y se cita el aceite de oliva como agente para formar suspensiones oleosas.

El documento D3 se refiere a la síntesis del hexanoato de aciclovir.

Por lo tanto, a la vista de los documentos citados la materia correspondiente a las reivindicaciones 1-14 de la presente solicitud es nueva y tiene actividad inventiva según los artículos 6.1 y 8.1 de la L.P.